

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

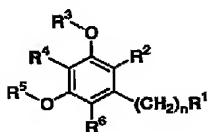
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063222 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/047**, 31/216, 31/165, 31/192, 31/055, 31/075, 31/085, 31/12, 31/275, 31/137, 31/15, 31/255, 31/18, 31/7032, 31/136, 31/167, 31/5375, 31/495, 31/421, 31/4245, 31/336, 31/381, 31/4406, 31/496, 31/4402, 31/4409, 31/4184, 31/472, 31/341, 31/343, 31/4178, 31/4025, 31/4184, 31/426, 31/351, 31/36, 31/357, A61P 43/00, 35/00, C07C 215/46, 251/48, 235/34, 235/36, 309/65, 307/02, 311/08, 311/21, 69/732, 59/56, 39/367, 43/178, 43/23, 49/245, 69/734, 49/84, C07D 263/16, 271/113, 263/24, 303/26, 333/16, 405/12, 295/14, 295/18, 213/40, 213/36, 213/85, 213/30, 231/56, 211/02, 207/18, 217/06, 307/12, 307/68, 307/48, 307/52, 307/54, 307/91, 263/32, 263/34, 235/18, 277/24, 309/06, 317/18, 317/54, C07H 15/18
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-432776
2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北村 雄志 (KI-TAMURA, Yushi). 奈良 真二 (NARA, Shinji). 中川 啓 (NAKAGAWA, Hiroshi). 中津 理恵子 (NAKATSU, Rieko). 中嶋 孝行 (NAKASHIMA, Takayuki). 曾我 史朗 (SOGA, Shiro). 梶田 治郎 (KAJITA, Jiro). 塩津 行正 (SHIOTSU, Yukimasa). 神田 裕 (KANDA, Yutaka).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019742
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 24 日 (24.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- [続葉有]

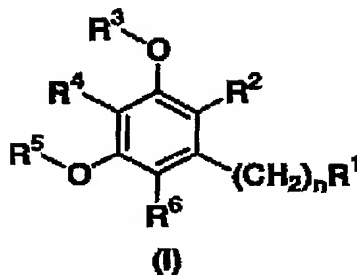
(54) Title: Hsp90 FAMILY PROTEIN INHIBITOR

(54) 発明の名称: Hsp90ファミリー蛋白質阻害剤



(57) Abstract: An Hsp90 family protein inhibitor which contains as an active ingredient a benzene derivative represented by the following general formula (I), a prodrug thereof, or a pharmacologically acceptable salt of either.

(57) 要約:



上記一般式 (I) で表されるベンゼン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する H s p 9 0 ファミリー蛋白質阻害剤などを提供する。

WO 2005/063222 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

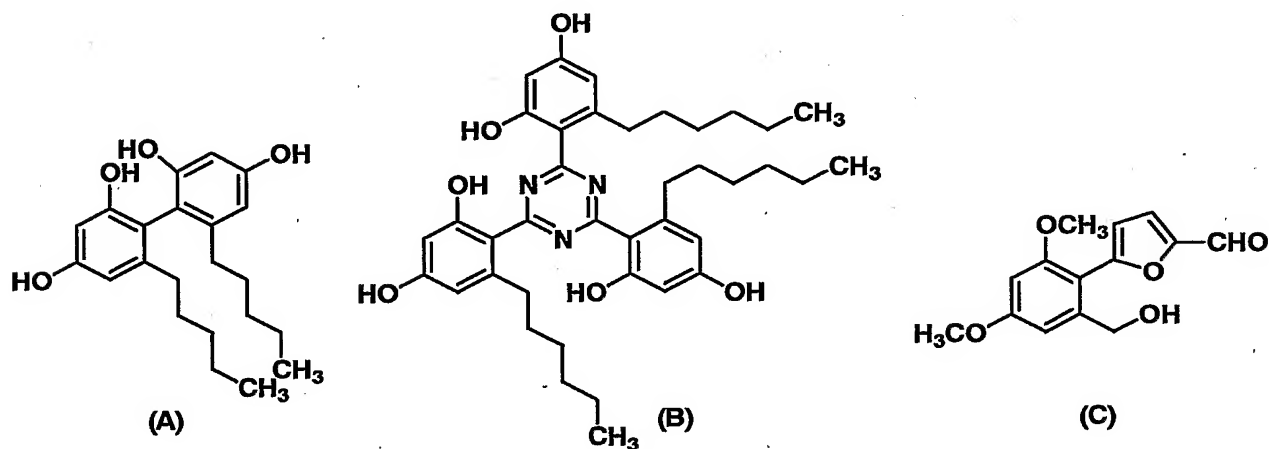
Hsp90ファミリー蛋白質阻害剤

技術分野

本発明は、ベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤に関する。

背景技術

ベンゼン誘導体としては、化合物A (「ジャーナル・オブ・ナチュラル・プロダクト (J. Nat. Prod.)」, 1985年, 第48巻, p.660-663参照)、化合物B (米国特許第3118887号明細書、米国特許第3268474号明細書など参照)、化合物C (「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 1999年, 第40巻, p.4769-4773参照) などが知られている。



また、ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質に結合する化合物としては、ゲルダナマイシン(Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノナンサマイシン系抗生物質およびラディシコール(Radicicol) [「セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones)」, 1998年, 第3巻, p.100-108、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1999年, 第42巻, p.260-266]、さらには、プリン誘導体およびピラゾール誘導体が知られている (WO03/037860、WO03/055860)。これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。したがって、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療薬として有用であると考えられる。

Hsp90ファミリー蛋白質としては、Hsp90 α 蛋白質、Hsp90 β 蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1などが知られている [「ファーマコロジー&セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics)」, 1998年, 第79巻, p.129-168、「モレキュラ

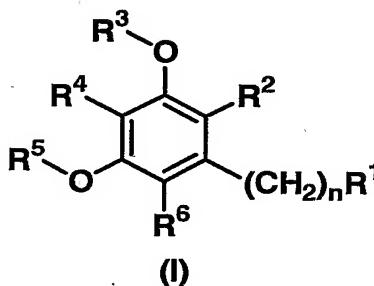
ー・エンドクリノロジー (Molecular Endocrinology) 」, 1999年, 第13巻, p.1435-1448 など]。

発明の開示

本発明の目的は、例えばベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤などを提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (41) に関する。

(1) 一般式(I)



{式中、nは0~10の整数を表し、

R¹は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、-CONR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR⁷とR⁸が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、-NR⁹R¹⁰ [式中、R⁹およびR¹⁰は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは-CONR¹¹R¹² (式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ前記R⁷およびR⁸と同義である)を表すか、またはR⁹とR¹⁰が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または-OR¹³ (式中、R¹³は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の

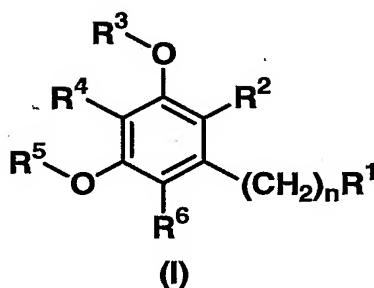
アラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す) を表し、

R²は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

R³およびR⁵は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、カルバモイル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R⁴およびR⁶は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す} で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(2) 一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(3) R¹が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは

は非置換のアリールスルホニル、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) である上記 (1) または (2) 記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(4) R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) である上記 (1) または (2) 記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(5) R^2 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(6) R^2 が置換もしくは非置換のアリールである上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(7) R^2 が置換もしくは非置換のフェニルである上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

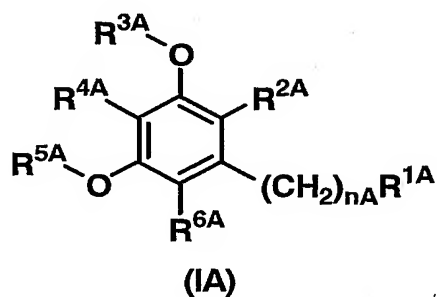
(8) R^2 が置換もしくは非置換のフリルである上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(9) R^4 が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(10) R^3 および R^5 が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルである上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(11) R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(12) 一般式(IA)



[式中、 $\text{R}^{2\text{A}}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複

素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

R^{3A}およびR^{5A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、カルバモイル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{4A}は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

nAは0～5の整数を表し、

(1) nAが0であるとき、

R^{1A}は水素原子、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Phはフェニルを表す）、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$ （式中、Phは前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エン-1-イルを表し、

R^{1A}が水素原子であるとき、

R^{6A}は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R^{1A}がメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Phは前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エン-1-イルであるとき、

R^{6A}はハロゲンを表し、

(2) nAが1～5の整数であるとき、

R^{1A}はヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ （式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である）または $-\text{OR}^{13}$ （式中、R¹³は前記と同義である）を表し、R^{6A}は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換も

しくは非置換の低級アルカノイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i) R^{3A} および R^{5A} がイソプロピルであるとき、

R^{6A} は水素原子ではなく、

(ii) R^{3A} および R^{5A} がメチルであるとき、

R^{6A} は水素原子、ブロモ、エチル、1-ヒドロキシエチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、ビニルおよびカルボキシから選ばれる基ではなく、

(iii) R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{3A} および R^{5A} が同一でtert-ブチルまたはベンジルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はヒドロキシメチルおよび2-クロロアリルから選ばれる基ではなく、

(iv) R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、 R^{3A} がベンジルまたはアセチルであり、かつ R^{5A} がメチルであるとき、または

R^{3A} 、 R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{5A} がメチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ は2-(アセチルアミノ)プロピルおよび2-(置換低級アルカノイルアミノ)プロピルから選ばれる基ではなく、

(v) R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} が水素原子であり、かつ R^{6A} がカルボキシであるとき、または

R^{4A} 、 R^{5A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{3A} がメチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はn-ペンチルではなく、

(vi) R^{3A} および R^{4A} が水素原子であり、 R^{5A} がメチルであり、かつ R^{6A} がエチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はn-プロピルではなく、

(vii) R^{3A} がメチルであり、 R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{5A} が4-メトキシベンジルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ は $-(CH_2)_3CH=CH_2$ および $-(CH_2)_5CH=CH_2$ から選ばれる基ではなく、

(viii) R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_nR^{1A}$ が

(a) n -ペンチルであるとき、

R^{2A} は、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルではなく、

(b) n -ヘキシルであるとき、

R^{2A} は、4, 6-ジ(置換フェニル)トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ(置換フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-5-イルから選ばれる基ではなく、

(c) n -ヘプチルであるとき、

R^{2A} は、置換トリアゾリルではなく、

(ix) R^{3A} が水素原子またはアセチルであり、 R^{5A} がメチルであり、 R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_nR^{1A}$ がエチルまたは n -プロピルであるとき、

R^{2A} は、5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルではなく、

(x) R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} が水素原子であり、 R^{6A} がメトキシであり、かつ $-(CH_2)_nR^{1A}$ が3-メチルブター-2-エン-1-イルまたは3-ヒドロキシ-3-メチルブチルであるとき、

R^{2A} は、7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-イルおよび6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-8-イルから選ばれる基ではない]

で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13) R^{2A} が置換もしくは非置換のフェニルである上記(12)記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14) R^{2A} が置換もしくは非置換のフリルである上記(12)記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15) R^{3A} および R^{5A} が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルである上記(12)～(14)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16) R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} が水素原子である上記(12)～(14)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17) nA が1～5の整数である上記(12)～(16)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(18) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(19) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(20) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤。

(21) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

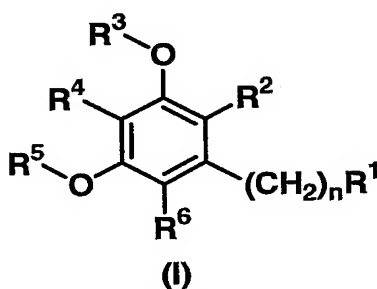
(22) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(23) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(24) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤。

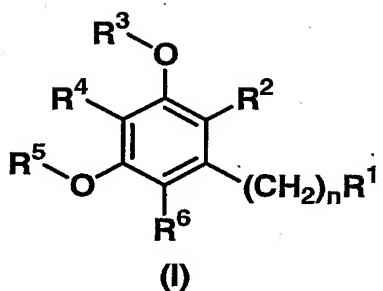
(25) 上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(26) 一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である)で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン90(Hsp90)ファミリー蛋白質を阻害する方法。

(27) 一般式(I)



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質を阻害する方法。

(28) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白を阻害する方法。

(29) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白を阻害する方法。

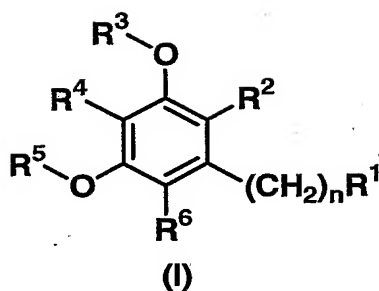
(30) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

(31) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

(32) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

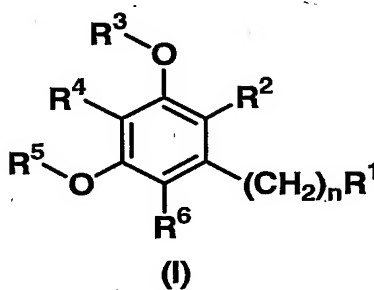
(33) 上記 (12) ~ (17) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

(34) ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

(35) ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(36) Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

(37) Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(38) Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

(39) Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(40) 抗腫瘍剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

(41) 抗腫瘍剤の製造のための上記(12)～(17)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

一般式(I)および(IA)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～8のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノカルボニルにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～8のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、プロパー-1-エン-1-イル、イソプロペニル、クロチル、ブター-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、ペンター-2-エン-1-イル、3-メチルブター-1-エン-1-イル、3-メチルブター-2-エン-1-イル、ペンター-4-エン-1-イル、ヘキサ-2-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル、ヘプター-2-エン-1-イル、オクター-2-エン-1-イルなどがあげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～8のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシおよび2-（置換低級アルカノイルアミノ）プロピルの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～7のアルカノイルがあげられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどがあげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

アリール、アリールスルホニル、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14の単環式、二環式または三環式のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリルなどがあげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7～15のアラルキルがあげられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどがあげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはピリジル、ピ

ラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ジベンゾフラニルなどがあげられる。

複素環基、複素環アルキルおよび複素環カルボニルの複素環基部分としては、例えば上記の芳香族複素環基の例示であげた基に加え、脂環式複素環基などがあげられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキソオキサジアゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル、ジオキソラニル、ベンゾジオキソラニル、ベンゾピラニルなどがあげられる。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、2-オキソピロリジニル、オキソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリルなどがあげられる。

複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルにおける置換基(A)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

置換基(A)の例示であげたハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義であり、低級アルコキシイミノの低級アルコキシ部分は前記低級アルコキシと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルと同義である。

置換基(A)の例示であげた置換低級アルコキシ、置換低級アルキルアミノカルボニルおよび置換ジ低級アルキルアミノカルボニルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシなどがあげられる。置換基(a)の例示であげたハロゲンおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である。置換基(A)の例示であげた置換低級アルカノイルアミノにおける置換基(b)としては、例えば下記置換基(B)の例示であげる置換基などがあげられる。

置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルアミノカルボニル、置換ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイルオキシ、置換ビニル、置換プロパー1-エン-1-イルおよび2-（置換低級アルカノイルアミノ）プロピルにおける置換基(B)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

置換基(B)の例示であげたハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義である。

置換基(B)の例示であげた置換低級アルコキシにおける置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲンなどがあげられる。置換基(c)の例示であげたハロゲンは前記と同義である。

置換シクロアルキル、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラキル、置換アロイル、置換複素環アルキルおよび隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基(C)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラキルオキシ、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、複素環カルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリールなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

置換基(C)の例示であげたハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ

低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、複素環アルキルおよびアリールは、それぞれ前記と同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環カルボニルの複素環基部分は前記複素環基と同義である。

置換基(C)の例示であげた置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基としては、上記置換基(a)の例示であげた置換基などがあげられる。置換基(C)の例示であげた置換複素環基、置換複素環アルキルおよび置換アリールにおける置換基(d)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシなどがあげられる。置換基(d)の例示であげたハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である。

置換アリール、置換フェニル、置換複素環基、置換芳香族複素環基、置換ピラゾリル、置換フリル、置換トリアゾリルおよび5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルにおける置換基(D)としては、同一または異なって例えば置換数1~4の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアミノ、置換もしくは非置換のアリールスルホニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアロイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

置換基(D)の例示であげたハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アリールオキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、アリール、アラルキルおよび複素環アルキルは、それぞれ前記と同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環アルキルオキシの複素環アルキル部分は前記複素環アルキルと同義であり、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ低級アルキルアミノカルボニルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、置換もしくは非置換のシクロアルキルアミノカルボニルのシクロアルキル部分は前記シクロアルキルと同義であり、アリールスルホニルアミノのアリール部分は前記アリールと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルと同義であり、アロイルアミノのアロイル部分は前記アロイルと同義である。ジ低級アルキルアミノカルボ

ニルアミノにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

置換基(D)の例示であげた置換低級アルコキシ、置換低級アルキルスルホニル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルアミノカルボニル、置換ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換シクロアルキルアミノカルボニル、置換低級アルキルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノ、置換低級アルキルスルホニルアミノ、置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換低級アルカノイルアミノおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、例えば上記置換基(a)の例示であげた置換基などがあげられる。置換基(D)の例示であげた置換アリール、置換アラルキル、置換複素環基、置換複素環アルキル、置換アリールオキシ、置換アラルキルオキシ、置換複素環アルキルオキシ、置換アリールスルホニルアミノおよび置換アロイルアミノにおける置換基としては、例えば上記置換基(d)の例示であげた置換基などがあげられる。

置換基(D)の例示であげた置換低級アルキルにおける置換基(e)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは複素環アルキルを表す) などがあげられる。置換基(e)の例示であげたハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルは、それぞれ前記と同義であり、低級アルコキシイミノの低級アルコキシ部分は前記低級アルコキシと同義である。

置換基(D)の例示であげた置換低級アルケニルにおける置換基(f)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノなどがあげられる。置換基(f)の例示であげたハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイルおよび低級アルコキシカルボニルは、それぞれ前記と同義である。

4, 6-ジ (置換フェニル) トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ (置換フェニル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イルにおける置換基としては、例えば上記置換基(d)の例示であげた置換基などがあげられる。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)のプロドラッグ (prodrug) としては、例えば血液中での加水分解などのさまざまなメカニズムなどにより *in vivo* で変換されて本発明に係る化合物(I)を生じる化合物があげられ、当業者によく知られた技術 [例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1997年, 第40巻, p.2011-2016; 「ドラッグ・デベロップメント・リサーチ (Drug Dev. Res.)」, 1995年, 第34巻, p.220-230; 「アドバンシス・イン・ドラッグ・リサーチ (Advances in Drug Res.)」, 1984年, 第13巻, p.224-331; バンガード (Bundgaard) 著, 「デザイン・オブ・プロドラッグズ (Design of Prodrugs)」, 1985年, Elsevier Press など] により特定す

ることができる。

具体的には、化合物(I)がその構造中にカルボキシを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルキル、低級アルカノイルオキシアルキル（例えば、低級アルカノイルオキシメチル、1－（低級アルカノイルオキシ）エチル、1－メチルー1－（低級アルカノイルオキシ）エチルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル（例えば、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1－（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチル、1－メチルー1－（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチルなど）、N－（低級アルコキシカルボニル）アミノアルキル（例えば、N－（低級アルコキシカルボニル）アミノメチル、1－[N－（低級アルコキシカルボニル）アミノ]エチルなど）、3－フタリジル、4－クロトノラクトニル、γ－ブチロラクトン－4－イル、ジ低級アルキルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、ピペリジノアルキル、ピロリジノアルキル、モルホリノアルキルなどから選ばれる基により、当該カルボキシの水素原子が置換された化合物などがあげられる。

また、化合物(I)がその構造中にアルコール性のヒドロキシを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルカノイルオキシアルキル、1－（低級アルカノイルオキシ）エチル、1－メチルー1－（低級アルカノイルオキシ）エチル、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル、N－低級アルコキシカルボニルアミノアルキル、スクシノイル、低級アルカノイル、α－アミノ低級アルカノイルなどから選ばれる基により、当該ヒドロキシの水素原子が置換された化合物などがあげられる。

また、化合物(I)がその構造中にアミノを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルなどから選ばれる基により、当該アミノの1個または2個の水素原子が置換された化合物などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1－（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチル、1－メチルー1－（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチル、N－（低級アルコキシカルボニル）アミノアルキル、N－（低級アルコキシカルボニル）アミノメチル、1－[N－（低級アルコキシカルボニル）アミノ]エチル、ジ低級アルキルアミノアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、N－低級アルコキシカルボニルアミノメチル、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルカルバモイルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ジ低級アルキルアミノアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキルおよびジ低級アルキルカルバモイルにおける2個の低級アルキル部分はそれぞれ同一でも異なってもよい。

また、ここで示した低級アルカノイルオキシアルキル、低級アルカノイルオキシメチル、1－（低級アルカノイルオキシ）エチル、1－メチルー1－（低級アルカノイルオキシ）エチル、低級アルカノイルおよびα－アミノ低級アルカノイルの低級アルカノイル部分は、前記低級アルカノイルと同義である。

また、ここで示した低級アルカノイルオキシアルキル、低級アルコキシカルボニル

オキシアルキル、N-（低級アルコキシカルボニル）アミノアルキル、ジ低級アルキルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、ピペリジノアルキル、ピロリジノアルキルおよびモルホリノアルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子をひとつ除いたものと同義である。

これらの化合物(I)のプロドラッグの調製は、化合物(I)から、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)などに記載の方法またはそれらに準じた方法により行うことができる。

化合物(I)またはそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

化合物(I)またはそのプロドラッグの薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

Hsp90 ファミリー蛋白質阻害とは、Hsp90 ファミリー蛋白質と Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)との結合を阻害することを意味する。

Hsp90 ファミリー蛋白質としては、例えば Hsp90 α 蛋白質、Hsp90 β 蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1 などがあげられる。

Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質は、Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質であればいずれでもよいが、例えば EGFR、Erb-B2、Bcr-Abl、src、raf-1、AKT、Flt-3、PLK、Wee1、FAK、cMET、hTERT、HIF1- α 、変異 p53、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体などがあげられる[「エキスパート・オピニオン・オン・バイオロジカル・セラピー (Expert Opinion on Biological Therapy)」, 2002年, 第2巻, p.3-24]。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護など[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John

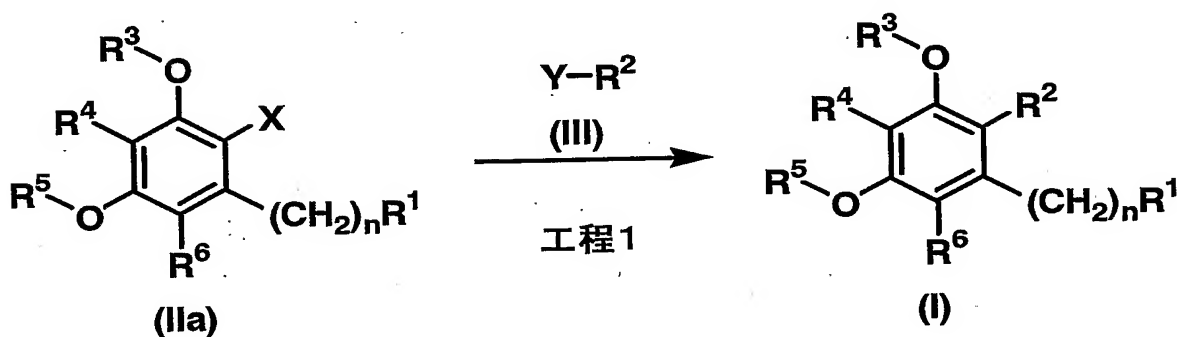
Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。

また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)およびその中間体は、例えば以下に示す製造法1～製造法5などによって得ることができる。

製造法1

化合物(I)は、以下の工程により製造することができる。



[式中、 $R^1 \sim R^6$ および n はそれぞれ前記と同義であり、 X はハロゲン（該ハロゲンは前記と同義である）を表し、 Y は $-B(OR^x)_2$ （式中、 R^x は水素原子または低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である）または $-Sn(R^y)_3$ （式中、 R^y は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である）を表す]

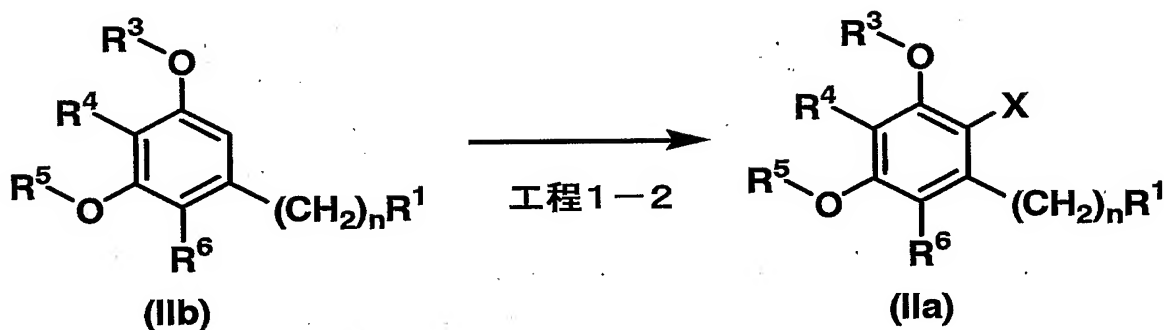
(工程1)

化合物(I)は、化合物(IIa)と1～10当量の化合物(III)とを、触媒存在下、必要に応じて例えば炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸フッ化セシウムなどの炭酸塩存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

触媒としては、例えばビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)などの遷移金属触媒、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムと2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニルの組み合わせ、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどがあげられ、化合物(IIa)に対して、好ましくは0.001～1当量用いられる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、水、これらの混合溶媒などがあげられる。反応は、通常-50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

なお、原料化合物(IIa)は市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)

など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができ、例えば以下の工程により製造することもできる。



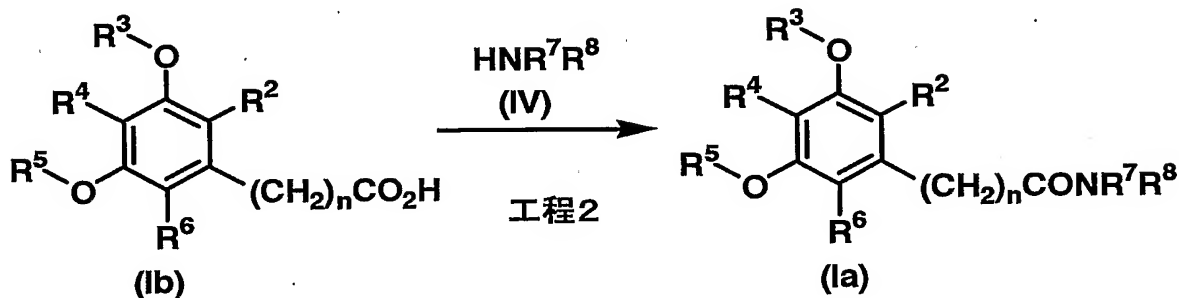
(式中、 R^1 、 $R^3 \sim R^6$ 、 n および X はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IIa)は、化合物(IIb)を不活性溶媒中、1~2当量の例えばN-ブromoコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素、ヨウ素と[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼンの組み合わせなどの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~24時間行われる。

原料化合物(IIb)および原料化合物(III)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] もしくはそれらに準じた方法により、それぞれ得ることができる。

製造法 2

化合物(I)のうち、 R^1 が $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ である化合物(Ia)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^2 \sim R^8$ および n はそれぞれ前記と同義である)

(工程 2)

化合物(Ia)は、化合物(Ib)と化合物(IV)との縮合反応により得ることができる。

例えば、化合物(Ib)を溶媒中、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミドなどの活性化剤および縮合剤存在下、化合物(IV)と反応させることにより化合物(Ia)を得ることができる。また、必要に応じて1~20当量の塩基を添加して反応を行うことも可能である。通常、化合物(Ib)に対して、縮合剤、活性化剤および化合物(IV)はそれぞれ1~20当量用いられ、反応は-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

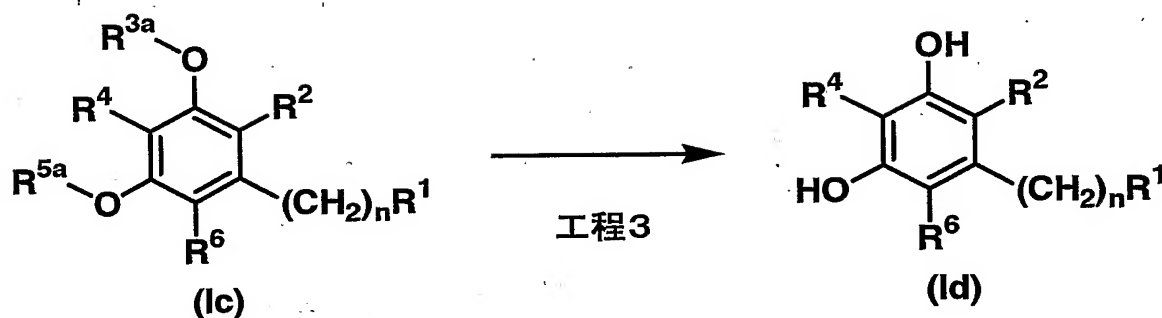
溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、これらの混合溶媒などがあげられる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、ポリマーバウンド-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などがあげられる。

また、化合物(Ib)をあらかじめ活性化剤で処理してから反応に用いること、または常法に従って、化合物(Ib)のカルボキシル基を酸塩化物、酸臭化物、p-ニトロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロチオフェノキシカルボニルなどの反応性の高い基に変換してから反応に用いることもできる。

なお、原料化合物(Ib)は製造法1、公知の方法（例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 93, 6708-9 (1971)など）またはそれらに準じた方法により得ることができ、原料化合物(IV)は市販品として、または公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法3

R³およびR⁵が水素原子である化合物(Id)は、R³がR^{3a}（式中、R^{3a}は、前記R³の定義中、水素原子を除いたものと同義である）であり、R⁵がR^{5a}（式中、R^{5a}は、前記R⁵の定義中、水素原子を除いたものと同義である）である化合物(Ic)から、以下の工程により製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^6 および n はそれぞれ前記と同義である)

(工程3)

化合物(I_d)は、化合物(I_c)を例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタンまたはそれらの錯体などのルイス酸で処理することにより得ることができる。通常、化合物(I_c)に対して、ルイス酸は1~20当量用いられ、反応は-78℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

また、化合物(I_c)のうち、 R^{3a} および R^{5a} がアリルである化合物(I_{c-i})からは、化合物(I_{c-i})を不活性溶媒中、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム錯体とギ酸アンモニウムなどのギ酸塩の組み合わせ、例えばトリブチルスズヒドリドなどの典型金属水素化物、例えばモルホリンなどの二級アミン、例えばジメドンなどの活性メチレン化合物などの求核剤で処理することにより化合物(I_d)を得ることもできる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、酢酸、1, 4-ジオキサンなどがあげられる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

また、化合物(I_{c-i})を、例えば酢酸、ギ酸などの有機酸中またはそれらとテトラヒドロフランの混合溶媒中、例えばトリフェニルホスフィンなどの配位子存在下または非存在下、例えば酢酸パラジウム(II)で処理するか、または例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム錯体、二酸化セレンなどで処理することにより化合物(I_d)を得ることもできる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

また、化合物(I_c)のうち、 R^{3a} および R^{5a} がメトキシメチルである化合物(I_{c-ii})からは、化合物(I_{c-ii})を溶媒中、例えば塩酸、酢酸などの酸で処理することにより化合物(I_d)を得ることもできる。溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、これらと1, 4-ジオキサンなどの不活性溶媒との混合溶媒などがあげられる。これらの反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

また、化合物(I_c)のうち、 R^{3a} および R^{5a} がベンジルである化合物(I_{c-iii})からは、化合物(I_{c-iii})を溶媒中、例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケルなどの金属触媒存在下、水素または例えばギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、リン酸二水素ナトリウム、ヒドラジンなどの水素源で処理することにより化合物(I_d)を得

することもできる。溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性溶媒などがあげられる。これらの反応は、通常0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度、0.01 MPaから1 MPaの間の圧力で、5分間～200時間行われる。

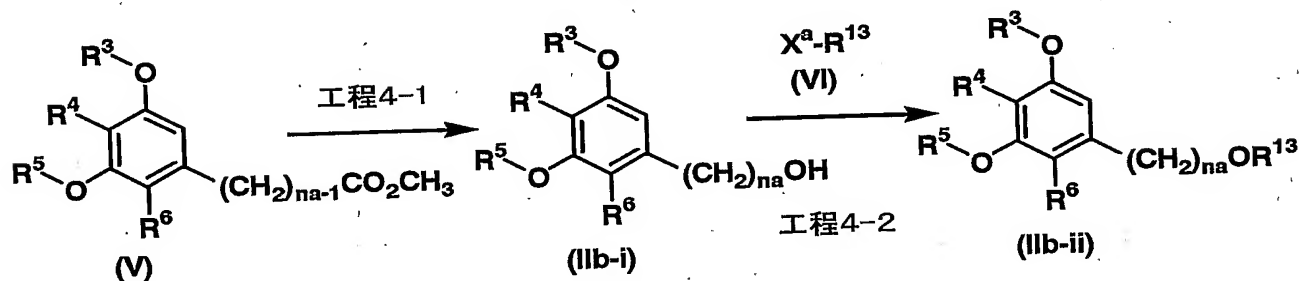
また、化合物(Ic)におけるR^{3a}とR^{5a}が異なる場合には、上記の方法を適宜組み合わせることにより目的とする化合物(Id)を得ることが可能である。

化合物(I)のうち、R³とR⁵のどちらか一方が水素原子である化合物(Ie)は、化合物(Ic)から上記の方法において例えば試薬の当量数、反応温度などを調整することにより得ることが可能である。

なお、原料化合物(Ic)は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法4

製造法1で原料として使用される化合物(IIb)のうち、R¹が-OR¹³ (式中、R¹³は前記と同義である) であり、かつnが1～10の整数である化合物(IIb-ii)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、R³～R⁶およびR¹³はそれぞれ前記と同義であり、X^aは前記Xと同義であり、naは1～10の整数を表す)

(工程4-1)

化合物(IIb-i)は、化合物(V)を不活性溶媒中、1～5当量の例えば水素化イソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタンなどがあげられる。反応は、通常-78°Cから用いる溶媒の沸点の間で、5分間～24時間行われる。

なお、原料化合物(V)は、市販品として、または公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic

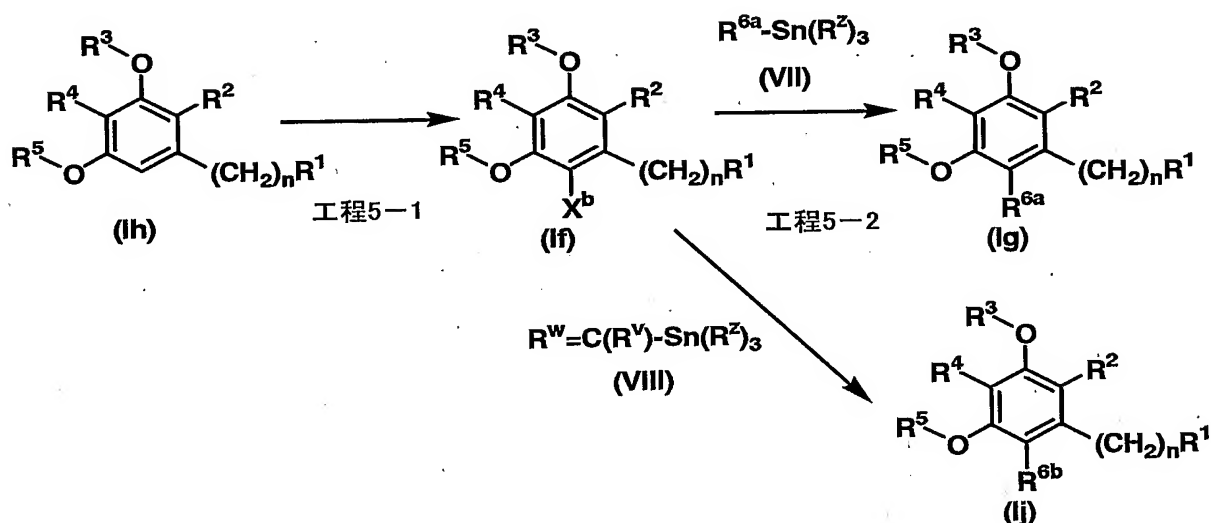
Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程 4-2)

化合物(IIb-ii)は、化合物(IIb-i)を不活性溶媒中、1~5当量の例えば水素化ナトリウムなどで処理した後、1~5当量の化合物(VI)と反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

製造法 5

化合物(I)のうち、R⁶がハロゲンである化合物(I_f)、R⁶がR^{6a} (式中、R^{6a}はR⁶の定義中、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す) である化合物(I_g)またはR⁶がR^{6b} (式中、R^{6b}はR⁶の定義中の置換もしくは非置換の低級アルカノイルのうち、該低級アルカノイルのカルボニル部分に隣接する炭素原子上に少なくとも1つの水素原子を有する置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す) である化合物(I_j)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、R¹~R⁵、R^{6a}、R^{6b}およびnはそれぞれ前記と同義であり、X^bは前記Xと同義であり、R^zは低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義であり、R^vはメトキシまたはエトキシを表し、R^wはR^{6b}で定義した置換もしくは非置換の低級アルカノイルの置換もしくは非置換の低級アルキル部分から、該低級アルカノイルのカルボニル部分に隣接する炭素原子上の水素原子を1つ除いたものと同義である)

(工程 5-1)

化合物(If)は、化合物(Ih)を不活性溶媒中、1～2当量の例えばN-ブromoコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素、ヨウ素と[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼンの組み合わせなどの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0℃～50℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。

なお、原料化合物(Ih)は、製造法1～3もしくは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程5-2)

化合物(Ig)は、化合物(If)を不活性溶媒中、0.01～1当量の例えばビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムと2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニルの組み合わせ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどの存在下、1～5当量の化合物(VII)と反応させ、必要に応じて例えば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えば1, 2-ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、これらの混合溶媒などがあげられる。反応は、通常50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

また、化合物(Ij)は、化合物(VII)の代わりに化合物(VIII)を用いて、上記と同様に化合物(If)と反応させ、得られた化合物を例えば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。

なお、原料化合物(VII)および原料化合物(VIII)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]に記載の方法もしくはそれらに準じた方法により、それぞれ得ることができる。

さらに、化合物(I)、原料化合物および中間体化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法によって行うことができる。

上記の方法などを適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

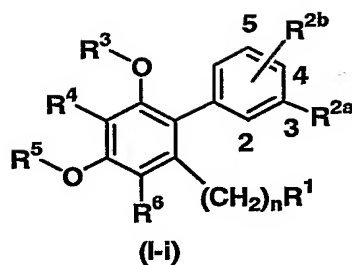
上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法を適当に組み合わせて、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)およびそのプロドラッグの中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を、本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

化合物(I)またはそのプロドラッグの塩を取得したい場合には、化合物(I)またはそのプロドラッグの塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)またはそのプロドラッグが遊離の形で得られるときは化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびそのプロドラッグならびにその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

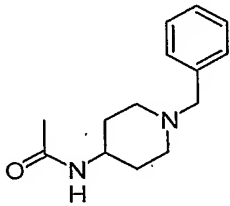
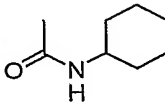
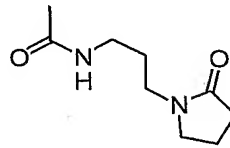
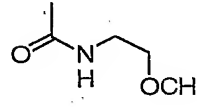
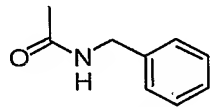
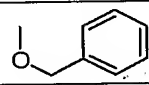
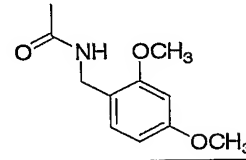
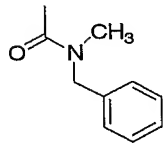
本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1～3表に示す。なお、表中のPhはフェニルを表し、R^{2b}における基の前に記載した数字は、フェニル上のそれぞれの置換位置を表す。



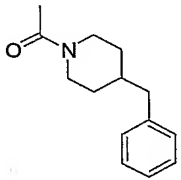
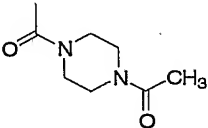
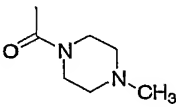
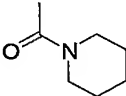
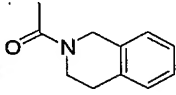
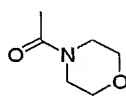
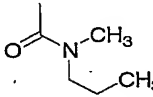
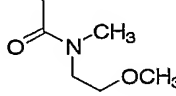
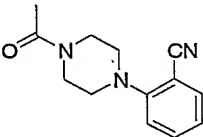
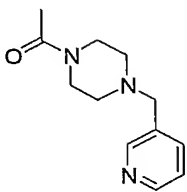
第 1 表

化合物	R^1	n	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4	R^5	R^6
1	CO_2CH_3	1	H	H	H	H	H	H
2	CO_2CH_3	1	$CH=CHCOCH_3$	H	H	H	H	H
3	CO_2CH_3	1	$CH=NOH$	H	H	H	H	H
4	CO_2CH_3	1	$CH=NOCH_3$	H	H	H	H	H
5	CO_2CH_3	1	$(CH_2)_2COCH_3$	H	H	H	H	H
6	CO_2CH_3	1	H	2- OCH_3	H	H	H	H
7	CO_2CH_3	1	H	2-Cl	H	H	H	H
8	CO_2CH_3	1	$COCH_3$	H	H	H	H	H
9	$CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	1	H	H	H	H	H	Br
10	CO_2CH_3	1	H	H	H	H	H	Br
11	CO_2CH_3	1	H	H	H	H	H	Ph
12	CO_2H	1	H	H	H	H	H	Br
13	CO_2CH_3	1	H	H	H	H	H	I
14	CO_2CH_3	1	H	H	H	H	H	
15	OH	1	H	H	H	H	H	Br
16	$CONH(CH_2)_2NHCOCH_3$	1	H	H	H	H	H	Br
17		1	H	H	H	H	H	Br

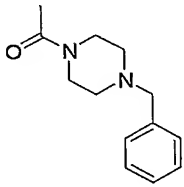
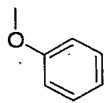
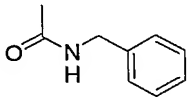
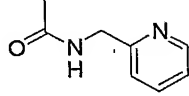
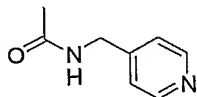
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
18		1	H	H	H	H	H	Br
19		1	H	H	H	H	H	Br
20	CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	H	H	H	H	H	Br
21	CONH(CH ₂) ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
22		1	H	H	H	H	H	Br
23		1	H	H	H	H	H	Br
24		1	H	H	H	H	H	Br
25		1	H	H	H	H	H	Br
26	OCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
27	OCH ₂ CH=CH ₂	1	H	H	H	H	H	Br
28		1	H	H	H	H	H	Br
29		1	H	H	H	H	H	Br

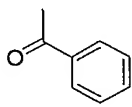
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
30		1	H	H	H	H	H	Br
31		1	H	H	H	H	H	Br
32		1	H	H	H	H	H	Br
33		1	H	H	H	H	H	Br
34		1	H	H	H	H	H	Br
35		1	H	H	H	H	H	Br
36		1	H	H	H	H	H	Br
37		1	H	H	H	H	H	Br
38		1	H	H	H	H	H	Br
39		1	H	H	H	H	H	Br

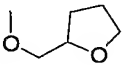
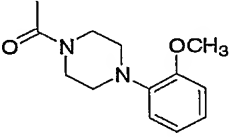
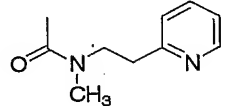
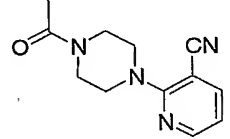
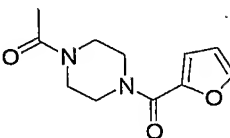
第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
40		1	H	H	H	H	H	Br
41	CONH ₂	1	H	H	H	H	H	Br
42	CONHCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
43	CON(CH ₃) ₂	1	H	H	H	H	H	Br
44		1	H	H	H	H	H	Br
45	CH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
46	CO ₂ H	0	H	H	H	H	H	Br
47	CO ₂ CH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
48	CONHCH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
49	CON(CH ₃) ₂	0	H	H	H	H	H	Br
50	CONH ₂	0	H	H	H	H	H	Br
51		0	H	H	H	H	H	Br
52	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
53		1	H	H	H	H	H	Br
54		1	H	H	H	H	H	Br
55	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	CHO
56	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	CH ₃

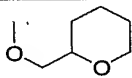
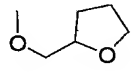

第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
57	COCH ₂ CH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
58		0	H	H	H	H	H	Br
59	CH=CHCO ₂ CH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
60	CH=CHCOCH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
61	OCH ₃	0	H	H	H	H	H	Br
62	OH	2	H	H	H	H	H	Br
63	OH	0	H	H	H	H	H	Br
64	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
65	COCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
66	CO ₂ CH ₃	1	CH=CHCO ₂ H	H	H	H	H	H
67	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H	H
68	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H	Br
69	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	COCH ₃
70	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	CH ₂ Ph
71	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
72	O(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
73	CO ₂ CH ₃	1	H	4-COCH ₃	H	H	H	H
74	CO ₂ CH ₃	1	OCF ₃	H	H	H	H	H
75	CO ₂ CH ₃	1	H	4-OCF ₃	H	H	H	H
76	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ OH	H	H	H	H	H
77	CO ₂ CH ₃	1	NO ₂	H	H	H	H	H
78	CO ₂ CH ₃	1	CN	H	H	H	H	H

第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
79	CO ₂ CH ₃	1	H	4-Ph	H	H	H	H
80	CO ₂ CH ₃	1	H	4-OPh	H	H	H	H
81	CO ₂ CH ₃	1	OCH ₃	H	H	H	H	H
82	CO ₂ CH ₃	1	H	4-OCH ₃	H	H	H	H
83	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
84	OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
85		1	H	H	H	H	H	Br
86	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
87	CO ₂ CH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
88		1	H	H	H	H	H	Br
89		1	H	H	H	H	H	Br
90		1	H	H	H	H	H	Br
91		1	H	H	H	H	H	Br
92	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	COCH ₃
93	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	COCH(CH ₃) ₂
94	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	COCH ₂ CH ₃
95	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃

第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
96	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
97	OCH ₃	3	H	H	H	H	H	Br
98	NHCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
99	N(CH ₃) ₂	2	H	H	H	H	H	Br
100	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
101	NHCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
102	N(CH ₃) ₂	1	H	H	H	H	H	Br
103	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
104	OH	3	H	H	H	H	H	Br
105	OCH ₃	2	OCH ₃	H	H	H	H	Br
106	OCH ₃	2	CO ₂ H	H	H	H	H	Br
107	C(=NOH)CH ₃	1	H	H	H	H	H	Br
108		2	H	H	H	H	H	Br
109		2	H	H	H	H	H	Br
110	OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	Br
111	OCH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
112		0	H	H	H	H	H	Br
113	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
114	COCH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
115	CH(OH)CH ₃	2	H	H	H	H	H	Br
116	OCH ₃	2	OCH ₃	H	H	H	H	COCH ₃

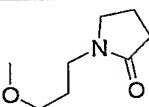
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
117	OCH ₃	2	CONH ₂	H	H	H	H	Br
118	OCH ₃	2	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
119	OCH ₃	2	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
120	OCH ₃	2	Ph	H	H	H	H	COCH ₃
121	OCH ₃	2	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
122	OCH ₃	2	CH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
123	OH	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
124	OH	3	H	H	H	H	H	COCH ₃
125	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	COCF ₃
126	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
127	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CO ₂ H
128	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃
129	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	OCH ₃
130	OCH ₃	2	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
131	OCH ₃	2	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
132	OCH ₃	2	Ph	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
133	OCH ₃	2	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
134	OCH ₃	2	OH	H	H	H	H	COCH ₃
135	OCH ₃	2	OCH ₂ Ph	H	H	H	H	COCH ₃
136	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	COCH ₃
137	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	OCH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
138	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
139	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	CH ₃	H	H	H	H	COCH ₃

第1表続き

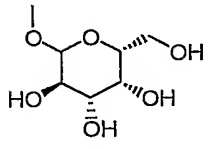
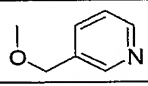
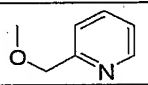
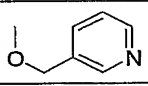
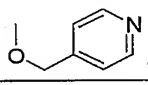
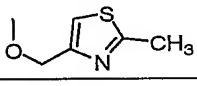
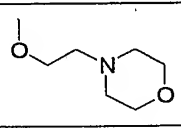
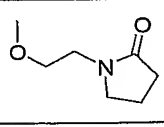
化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
140	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	SO ₂ CF ₃	H
141	CON(CH ₃)(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)	1	OCH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
142	CO ₂ CH ₃	1	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
143	OH	2	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
144	OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
145	OCH ₂ CH=CH ₂	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
146	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
147	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
148	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
149	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
150	CON(CH ₃)(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)	1	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
151	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂
152	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H
153	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	(CH ₂) ₂ COCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
154	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
155	OCH ₂ CONH ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
156	OCH ₂ CONHCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
157	OCH ₂ CON(CH ₃) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
158	OCH ₂ CONH ₂	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
159	OCH ₂ CONHCH ₃	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
160	OCH ₂ CON(CH ₃) ₂	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
161	OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
162	OCH ₂ CH ₂ OH	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

第1表続き

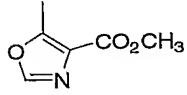
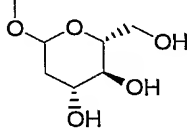
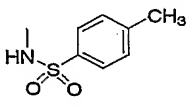
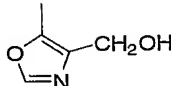
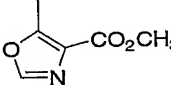
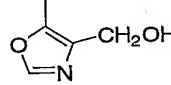
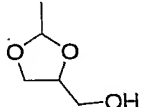
化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
163	OCH(CH ₂ OH) ₂	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
164		3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
165	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	OH	H	H	H	H	COCH ₃
166	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
167	OCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
168	OCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
169*	CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
170*	CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
171	OCH ₃	2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
172	OH	2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
173	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
174	OCH ₂ CH ₂ OH	2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
175	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
176	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
177*	CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
178*	CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
179	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
180	CH(OH)CH(OH)CH ₂ OH	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
181	CH(OH)CH(OH)CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
182	CH(OH)CH ₂ OH	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

*化合物 170 は化合物 169 のジアステレオマー、化合物 178 は化合物 177 のジアステレオマー

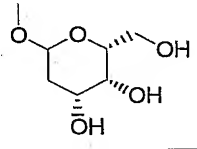
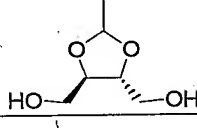
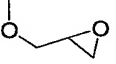
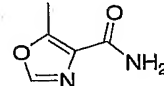
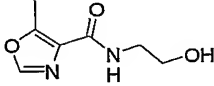
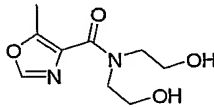
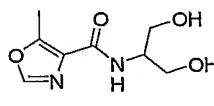
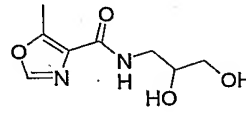
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
183		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
184	CH(OH)CH(CO ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
185	CH(OH)CH(CH ₂ OH) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
186	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	2	H	H	H	H	H	COCH ₃
187	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
188		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
189	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
190	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
191	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
192	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
193	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
194	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
195	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
196	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
197	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NH ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
198	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
199	C(OH)(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

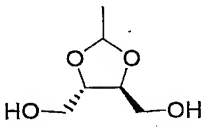
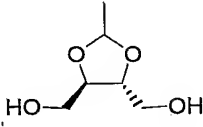
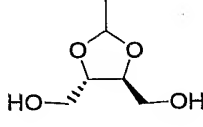
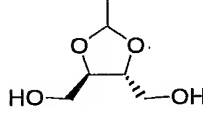
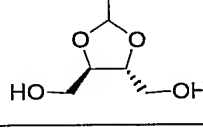
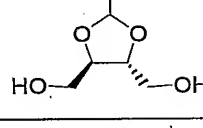
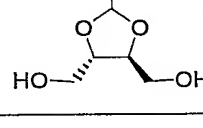
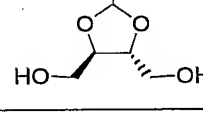
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
200		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
201		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
202	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NHSO ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
203	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
204	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NHCOCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
205	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NHCOPh	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
206	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NHCONHCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
207	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	NHCOC(CH ₃)(CH ₂ OH) ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
208		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
209		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
210		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
211		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
212	CONH ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
213	CH(CO ₂ CH ₃) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
214	CH=CHCH(CH ₂ OH) ₂	0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
215	CH(CH ₂ OH) ₂	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

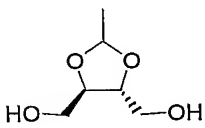
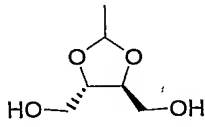
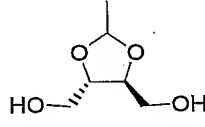
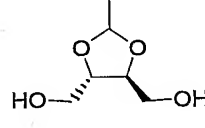
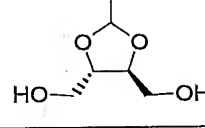
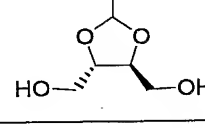
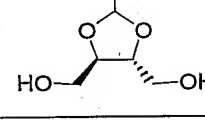
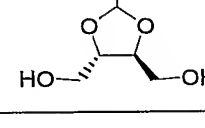
第 1 表 続 き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
216		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
217	CH(CH ₂ OH) ₂	3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
218		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
219		2	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
220	CONHCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
221	CONHCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
222		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
223		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
224		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
225		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
226		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

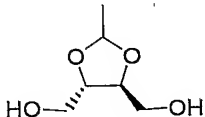
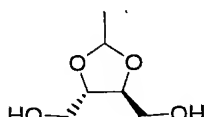
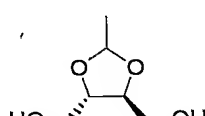
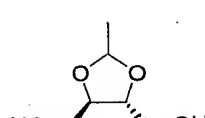
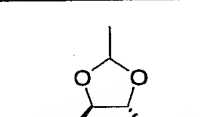
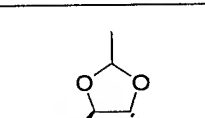
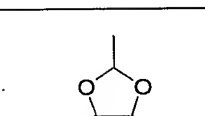
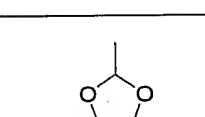
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
227		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
228		1	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
229		1	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
230		1	H	H	H	H	H	H
231		1	H	H	H	Br	H	Br
232		1	H	H	H	H	H	Br
233		1	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
234		1	H	H	H	H	H	COCH ₃

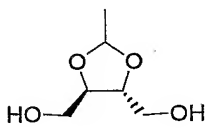
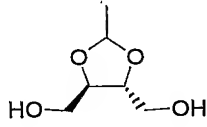
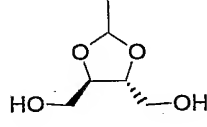
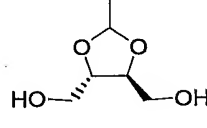
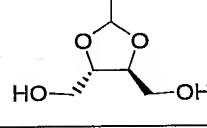
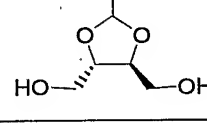
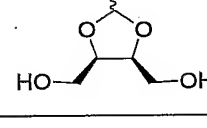
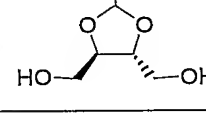
第 1 表 続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
280		1	H	H	H	H	H	Cl
281		1	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
282		1	F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
283		1	CH ₃	5-CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
284		1	NHCOCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
285		1	H	H	H	H	H	Cl
286		1	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
287		1	H	H	H	H	H	COCH ₃

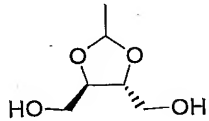
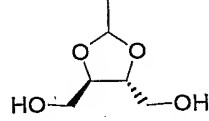
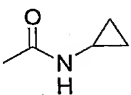
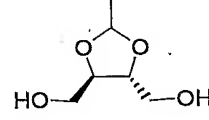
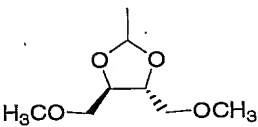
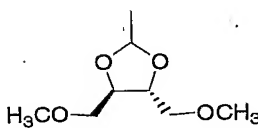
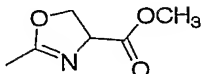
第 1 表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
288		1	CONH ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
289		1	CONHCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
290		1	CON(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
291		1	CH ₃	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
292		1	CON(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
293		1	Cl	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
294		1	CONHCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
295		1	CONH ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

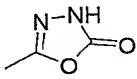
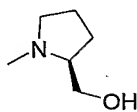
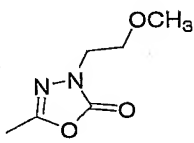
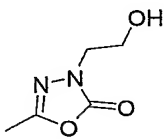
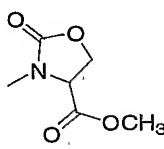
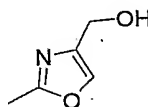
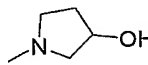
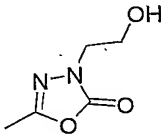
第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
296		1	F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
297		1	F	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
298		1	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
299		1	F	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
300		1	CH ₃	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
301		1	Cl	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
302		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
303		1	CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

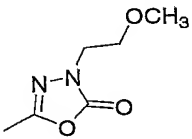
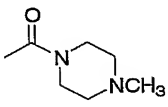
第 1 表続き

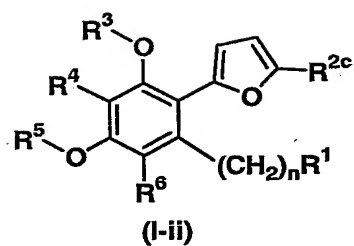
化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
304		1	CONHCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
305		1		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
306		1	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
307		1	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
308		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
309	OCH ₂ CH ₂ OH	2	OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
310	OCH ₂ CH ₂ OH	2	OH	H	H	H	H	COCH ₃
311	OCH ₂ CH ₂ OH	2	OCH ₃	H	H	H	H	COCH ₃
312	OCH ₂ CH ₂ OH	2	Cl	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
313		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

第 1 表 続き

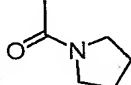
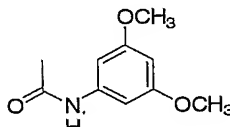
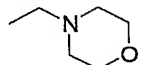
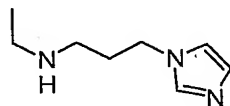
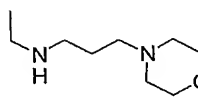
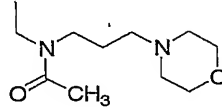
化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
314	OCH ₂ CH ₂ OH	2	CH ₃	4-F	H	H	H	CH ₂ CH ₃
315		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
316		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
317		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
318		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
319		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
320		1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
321		2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
322	CON(CH ₂ CH ₂ OH)(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃)	1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
323		1	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

第 1 表 続き

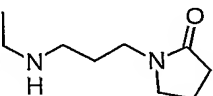
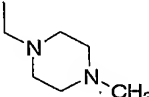
化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
324		1	OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
325	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
326	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	CON(CH ₃) ₂	H	CON(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃
327	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	H	H		CH ₂ CH ₃
328	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	H	H	COCH ₃	H	COCH ₃	CH ₂ CH ₃

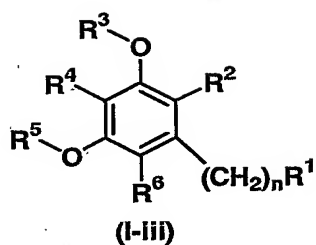


第 2 表

化合物	R ¹	n	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
235	OCH ₂ Ph	1	CHO	H	H	H	H
236	OCH ₂ Ph	1	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H
237	CH(OCH ₃)Ph	0	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
238	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	Br
239	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	Br
240		1	H	H	H	H	Br
241	CON(CH ₂ CH ₃) ₂	1	H	H	H	H	Br
242		1	H	H	H	H	Br
243	OCH ₃	2	H	H	H	H	Br
244	OCH ₃	2	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
245	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
246	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
247	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
248	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H

第2表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
249	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
250	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ COPh	H	H	H	H
251	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
252	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	H	H
253	CO ₂ CH ₃	1	CH=NOH	H	H	H	H
254	CO ₂ CH ₃	1	CH=NOCH ₃	H	H	H	H
255	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H
256	OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
257	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
258	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ OH	H	H	H	H
259	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ CH(OH)Ph	H	H	H	H
260	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
261	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	H
262	CO ₂ H	1	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	H
263	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H
264	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	H	H
265	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	Br
266	CO ₂ H	1	CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	H	H
267	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	H	Br
268	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ C(=NOH)CH ₃	H	H	H	H
269	CO ₂ CH ₃	1	CH ₂ CH ₂ C(=NOCH ₃)CH ₃	H	H	H	H



第3表

化合物	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
270	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
271	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
272	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
273	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
274	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	H
275	OCH ₂ CH ₂ OH	2		H	H	H	CH ₂ CH ₃
276	H	0		H	H	H	CH ₂ CH ₃
277	H	0		H	H	H	CH ₂ CH ₃
278	H	0		H	H	H	CH ₂ CH ₃
279	H	0		H	H	H	CH ₂ CH ₃
329	CO ₂ CH ₃	1		H	H	H	CH ₂ CH ₃
330	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		H	H	H	CH ₂ CH ₃

次に、化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1 Hsp90蛋白質結合活性試験

(1) セル (Cell) , 89, 239-250 (1997) 記載の方法に従って調製されたヒトN末端組換えHsp90蛋白質 (9-236アミノ酸領域) をトリス緩衝化生理食塩水 (TBS、pH7.5) で1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、グライナー社製96穴ELISAアッセイプレートに70 μL /ウェルの量で分注した後、4°Cで1晩放置して固相化した。

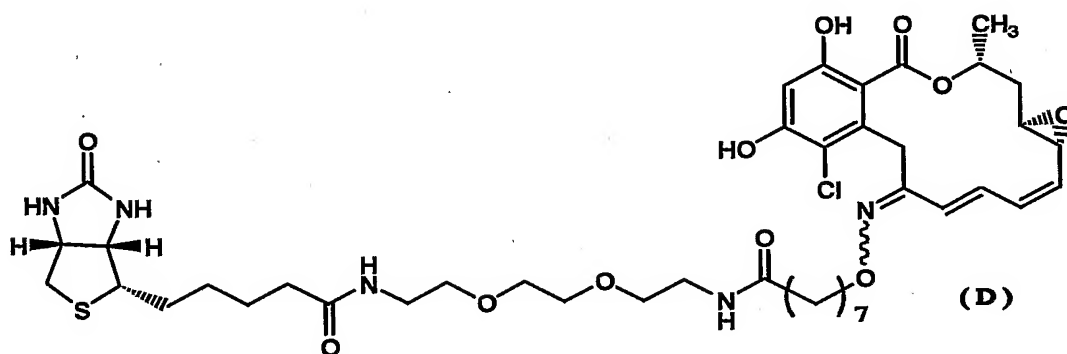
(2) 上清を除去し、1% ウシ血清アルブミン (BSA) を含むトリス緩衝化生理食塩水を350 μL /ウェルの量で分注してブロッキングを行った。

(3) ブロッキング液を除去した後、0.05% ツィーン20を含むトリス緩衝化生理食塩水

(TBST) を500 μL /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

(4) 試験化合物を、TBSTを用いて最高濃度0.1 mmol/L から $\sqrt{10}$ 倍希釈で8段階に希釈した溶液を別の容器に作成した。この試験化合物溶液を、TBSTを90 μL /ウェルの量であらかじめ分注したアッセイプレートに、10 μL /ウェルの量で添加し、24°Cで1時間放置した。ここで、アッセイのポジティブコントロールとしてジメチルスルホキシドを終濃度0.1 μL /ウェルで、ネガティブコントロールとしてラディシコールを終濃度0.29 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で用い、試験化合物と同一プレートに並べて試験化合物を用いた場合と同様の操作を行った。

(5) 最終濃度0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ になるように、式(D)で表されるビオチン化ラディシコールを加え、さらに24°Cで1時間放置して、固相化したHsp90蛋白質に対する試験化合物の結合の競合反応を行った。



(6) (5) の反応液を除去した後、TBSTを500 μL /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

(7) ユーロピウム標識ストレプトアビジン [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] をアッセイ用緩衝液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] で最終濃度0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、100 μL /ウェルの量で分注した後、室温で1時間放置して、ビオチン-アビジン結合反応を行った。

(8) (7) の反応液を除去後、TBSTを500 μ L/ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を5回繰り返した。

(9) 蛍光増強溶液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を100 μ L/ウェルの量に加え、室温で5分間発色反応を行い、マルチラベルカウンター [ARVO 1420、ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を用いて、励起波長340 nm、測定波長615 nmで時間分解蛍光を測定した。

ポジティブコントロールでの時間分解蛍光の測定値を結合率100 %、ネガティブコントロールでの測定値を結合率0 %として、試験化合物を加えたウェルでの結合率をそれぞれのウェルでの測定値より算出した。

上記の方法により、化合物1、2、5、8~10、17~18、25~26、36~38、50、59、61、63~67、70、71、80~100、112~125、131~138、141~165、167~234、237、243、270、272、280~282、284~324、329および330は、10 μ mol/L以下の濃度において、ビオチン化ラディシコールのHsp90蛋白質との結合を30 % 以上阻害し、Hsp90蛋白質に対する結合活性があることが示された。

また、例えばゲルダナマイシン(Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノアンサマイシン系抗生物質、ラディシコール(Radicicol)などが、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物として知られている [「セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones)」, 1998年, 第3巻, p.100-108、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1999年, 第42巻, p.260-266]。これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。さらに、ゲルダナマイシン誘導体 [17-AAG、「インヴェストゲーション・ニュー・ドラッグス (Invest. New Drugs)」, 1999年, 第17巻, p.361-373] およびラディシコール誘導体 [「キャンサー・リサーチ (Cancer Research)」, 1999年, 第59巻, p.2931-2938、「ブラッド (Blood)」, 2000年, 第96巻, p.2284-2291、「キャンサー・ケモセラピー&ファーマコロジー (Cancer Chemotherapy and Pharmacology)」, 2001年, 第48巻, p.35-445、WO96/33989、WO98/18780、WO99/55689、WO02/16369] が、抗腫瘍効果を示すことが報告されている。

したがって、化合物(I)は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤 (例えば、抗腫瘍剤など) として有用であると考えられる。

試験例2 ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞に対する増殖阻害試験

96 穴マイクロプレート (ヌンク社製) 中に、1 ウェルあたり 2000 個のヒト乳癌由来 KPL-4 細胞をまきこみ、10 % 牛胎児血清 (FCS) を含むダルベッコ変性イーグル培地 (DMEM) (培養用培地) を用いて、5 % 炭酸ガスインキューベーター内で 37°C、24 時間前培養を行った。10 mmol/L に調整した各試験化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を培養用培地で段階的に希釈したものを、1 ウェルあたりの合計が 100 μ L となるように、各ウェルに添加し、さらに、5 % 炭酸ガスインキューベーター内で 37°C、72 時間培養した。培養が終了した後、培養用培地で 2 倍希釈した WST-1

{4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-5-テトラゾリオ]-1,3-ベンゼン 2 スルホン酸 ; 4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate} 標識混合物 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製) を、1 ウェルあたり 20 μ L ずつ添加し、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C、1 時間培養した。マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、各ウェルにおける 450 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖阻害活性は 50 % 増殖阻害濃度 (GI_{50}) で示した。 GI_{50} 算出方法を以下に記す。各ウェルの 450 nm での吸光度から 655 nm での吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を 100 % とし、各試験濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を 50 % 阻害する化合物の濃度を算出し、それを GI_{50} とした。

上記の方法により、化合物 1、3、8、10、11、13、17、18、23、25、26、35~38、41、43、47、51、52、54~62、64、65、69~100、103~105、107~126、128~194、236~238、241~244、257、260、265、267、270、273、276~279、329 および 330 は、 GI_{50} 値が 50 μ mol/L 以下でヒト乳癌由来 KPL-4 細胞に対する細胞増殖阻害活性を示し、例えば固形腫瘍などに対する抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

試験例 3 ヒト慢性骨髄性白血病由来 K562 細胞に対する増殖阻害試験

96 穴マイクロプレート (ヌンク社製) 中に、1 ウェルあたり 1500 個のヒト慢性骨髄性白血病由来 K562 細胞をまきこみ、10 % FCS を含む Rosewell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640 培地 (ニッスイ社製) (培養用培地) 中、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C、5 時間前培養を行った。その後、10 mmol/L に調整した各試験化合物の DMSO 溶液を、培養用培地で段階的に希釈し、1 ウェルあたり合計 100 μ L になるように各ウェルに添加した。その後、37°C でさらに 72 時間、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で細胞を培養した。培養が終了した後、培養用培地で 2 倍希釈した WST-1 標識混合物 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製) を、1 ウェルあたり 20 μ L ずつ添加し、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で、37°C、2 時間培養した。マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、各ウェルにおける 450 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖阻害活性は、試験例 2 と同様に 50 % 増殖阻害濃度 (GI_{50}) で示した。

上記の方法により、化合物 37、69、83、84、92、104、113、116、118、122、123、130、134、136~139、143、145~149、156、159、161~163、165~167、170~175、189、195~230、232~234、238、256、261、265、270、275 および 280~328 は、 GI_{50} 値が 50 μ mol/L 以下でヒト慢性骨髄性白血病由来 K562 細胞に対する細胞増殖阻害活性を示し、例えば造血器腫瘍などに対する抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

試験例 4 ヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞に対する増殖阻害試験

96 穴マイクロプレート (ヌンク社製) 中に、1 ウェルあたり 4000 個のヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞をまきこみ、10 % FCS を含む RPMI 1640 培地 (ニッスイ社製) (培養用培地) 中、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C、24 時間前培養を行った。その後、10 mmol/L に調整した各試験化合物の DMSO 溶液を、培養用培

地で段階的に希釈し、1 ウェルあたり合計 100 μ L になるように添加した。その後、37°Cでさらに 72 時間、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了した後、培養用培地で 2 倍希釈した WST-1 標識混合物（ロシュ・ダイアグノスティクス社製）を、1 ウェルあたり 20 μ L ずつ添加し、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C、2 時間培養し、マイクロプレート分光光度計（バイオラッド社製、Model 550）を用い、450 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖阻害活性は、試験例 2 と同様に 50 % 増殖阻害濃度 (GI_{50}) で示した。

上記の方法により、化合物 52、84、92、113、116、118、122、134、138、139、147、159、166、174、201、209、210、218、227、229、238、256、265、275、276、300 および 317 は、 GI_{50} 値が 50 μ mol/L 以下でヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞に対する細胞増殖阻害活性を示し、例えば造血器腫瘍などに対する抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

試験例 5 Hsp90 阻害作用を有する化合物による細胞内でのイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の消失

B 細胞系（形質細胞も含む）の腫瘍では、第 14 番染色体の q32 領域（以下 14q32 と称す）上のイムノグロブリン遺伝子の転座（ここで転座とは、染色体の一部が同じ染色体の他の場所または別の染色体に移動している遺伝子異常のことを意味する）を伴うことが多いことが報告されている。例えば、多発性骨髄腫などの造血細胞腫瘍では、病気の進展と共に 14q32 上のイムノグロブリン遺伝子の転座がみられる割合が高くなる。このとき多発性骨髄腫の患者から採取した腫瘍細胞の 14q32 上のイムノグロブリン遺伝子の転座を調べると、骨髄腫前病変と考えられている単クローン性免疫グロブリン血症患者では 50%、髄内性骨髄腫患者では 60~65%、髄外性骨髄腫患者では 70~80% に転座が認められ、株化された骨髄腫細胞の 14q32 上のイムノグロブリン遺伝子ではその 90% 以上に転座が認められることが報告されている（オンコジーン (Oncogene), 20, 5611-5622 (2001)）。イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞において、イムノグロブリン遺伝子の転座により異常な発現の亢進を示すパートナー遺伝子がコードする蛋白質が、化合物(I)の添加により細胞内で消失することを、以下のようにウェスタンブロットにより確認した。

細胞培養用 6 ウェルプラスチックプレート（ヌンク社製）中に、10% 牛胎児血清を含む RPMI 1640 培地（培養用培地）にて 100,000 細胞/mL に希釈したヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞 [In Vitro Cell. Dev. Biol., 25, 723 (1989)] を 3 mL ずつ分注した。KMS-11 細胞は、14q32 上のイムノグロブリン遺伝子と 4p16.3 上の FGFR3（繊維芽細胞増殖遺伝子受容体 3）遺伝子との転座の結果、FGFR3 が大量に発現していることが報告されている細胞である [Blood, 90, 4062 (1997)]。ここに 10 mmol/L に調整した各試験化合物の DMSO 溶液を培養用培地でさらに 1/10 および 1/100 希釈した溶液を、それぞれ最終濃度 10 μ mol/L、1.0 μ mol/L になるように添加した。コントロールには、試験化合物溶液を添加しなかった。5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C にて 24 時間培養した後に細胞を 1000G で 5 分間の遠心分離により回収した。

回収した細胞に、冷却した溶解用緩衝液 [50 mmol/L ヘペス (HEPES) NaOH, pH 7.4、250 mmol/L 塩化ナトリウム、1 mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1 % ノニデット P-40、1 mmol/L ジチオスレイトール、1 mmol/L フッ化フェニルメチルスルホン、5 μ g/mL ロイペプチン (leupeptin)] を加えて、4°C で 30 分間置いて細胞を

溶解した後、20000Gで10分間遠心分離した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各レーンあたり同一蛋白質量になるよう試料を調製した後、SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により蛋白質の分離を行った。

各分離された蛋白質試料は、ポリビニリデンジフルオライド膜（ミリポア社製）に移した後、1次抗体として、それぞれ抗FGFR3抗体〔シグマ（Sigma）社製〕、抗Erk2抗体〔アップステート・バイオテクノロジー（Upstate Biotechnology）社製〕を加え、膜上の蛋白質と反応させた。その後2次抗体として、それぞれの1次抗体と反応する酵素標識抗体〔ホースラディッシュペルオキシターゼ標識抗ウサギIg抗体または抗マウスIg抗体、アマシャム バイオサイエンス（Amersham Biosciences）社製〕を反応させた。各蛋白質のバンドは、ECL試薬〔アマシャム バイオサイエンス（Amersham Biosciences）社製〕と反応させた後、X線フィルムにて検出した。その結果を図1に示す。

その結果、図1に示すように化合物166、201、209および218それぞれの添加によって、イムノグロブリン遺伝子の転座パートナー遺伝子がコードするFGFR3が消失していることが確認された。一方、非Hsp90クライアント蛋白質であるErk2の蛋白質量には変化が見られなかった。したがって、化合物166、201、209および218は、イムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質を該蛋白質が含まれる細胞内から選択的に消失させることが分かった。以上のことから、化合物166、201、209、218などの化合物(I)は、例えば造血器腫瘍（例えば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫など）などのイムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞が関与する疾患の治療剤として有用であると考えられる。

以上の結果から、化合物(I)は例えば乳がんなどの固形腫瘍、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫などの造血器腫瘍などに対する抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される1種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがある。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水

とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤および可塑剤、ならびに希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01mg~1g、好ましくは0.05~50mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり0.001~500mg、好ましくは0.01~100mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

図面の簡単な説明

図1は、細胞内におけるイムノグロブリン遺伝子の点座パートナー遺伝子がコードする蛋白質 (FGFR3) の消失作用を示したものである。KMS-11 細胞に化合物(I)を添加したときの細胞中の FGFR3 の消失を示す。各レーンは、左からコントロール、化合物 218 (添加濃度 10 μ mol/L)、化合物 218 (添加濃度 1 μ mol/L)、化合物 201 (添加濃度 10 μ mol/L)、化合物 201 (添加濃度 1 μ mol/L)、化合物 209 (添加濃度 10 μ mol/L)、化合物 209 (添加濃度 1 μ mol/L)、化合物 166 (添加濃度 10 μ mol/L) および化合物 166 (添加濃度 1 μ mol/L) をそれぞれ添加した KMS-11 細胞でのウェスタンブロットであり、上から FGFR3 および Erk2 についてそれぞれ検出したものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の態様を実施例で説明する。

[実施例1]

3, 5-ジヒドロキシー-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物1)

(工程1) 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (5.0 g, 27 mmol) をジクロロメタン (0.15 L) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (14 mL, 80 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (5.6 mL, 60 mmol) を加えて、12時間攪拌した。水 (0.10 L) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.10 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~2/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (4.1 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.47 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.14 (s, 4H), 6.62-6.66 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 269 (M-H).

(工程2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (3.0 g, 11 mmol) を四塩化炭素 (0.15 L) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (2.0 g, 11 mmol) を加えて、加熱流下で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下

で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン~酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (3.7 g, 97%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 349 (⁷⁹Br), 351 (⁸¹Br) (M+H)⁺.

(工程3) 上記で得られる2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (13 g, 38 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (120 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、炭酸セシウム (37 g, 110 mmol)、フェニルボロン酸 (6.5 g, 53 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (770 mg, 1.1 mmol) を加えて、90°Cで6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (13 g, 96%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (58 mg, 0.17 mmol) をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、化合物1 (27 mg, 62%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.35 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 258 (M+H)⁺.

[実施例2]

3, 5-ジヒドロキシー-2-[3-(3-オキソブター-1-エン-1-イル) フェニル] フェニル酢酸メチル (化合物2)

(工程1) 実施例1の工程2で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (630 mg, 1.8 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、3-ホルミルフェニルボロン酸 (400 mg, 2.7 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (140 mg, 0.17 mmol) および炭酸セシウム (1.1 g, 7.2 mmol) を加えて、加熱流下で10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査に水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2-(3-ホルミルフェニル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (500 mg, 75%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 10.2 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 375 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた2-(3-ホルミルフェニル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (260 mg, 0.70 mmol) をトルエン (7.0 mL) に溶解し、アセチルメチレントリフェニルホスホラン (320 mg, 1.0 mmol) を加えて、加熱流下で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(3-オキソブター1-エン-1-イル)フェニル]フェニル酢酸メチル (290 mg, 99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.25 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 415 (M+H)⁺.

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(3-オキソブター1-エン-1-イル)フェニル]フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.29 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物2 (37 mg, 39%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.35 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 6.38 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 325 (M-H)⁻.

[実施例3]

3,5-ジヒドロキシ-2-[3-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物3)

(工程1) 実施例2の工程1で得られた2-(3-ホルミルフェニル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (57 mg, 0.15 mmol) をピリジン (1.0 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン・塩酸塩 (15 mg, 0.22 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2-[3-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (60mg, 92%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.19 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); APCI-MS

(m/z): 390 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[3-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (55 mg, 0.14 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物3 (40 mg, 94%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.07 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 300 (M-H)⁻.

[実施例4]

3,5-ジヒドロキシ-2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物4)

(工程1) 実施例3の工程1と同様にして、実施例2の工程1で得られた2-(3-ホルミルフェニル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (58 mg, 0.15 mmol) から、O-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (20 mg, 0.22 mmol) およびピリジン (1.0 mL) を用いて、2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (60 mg, 85%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 404 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.13 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物4 (23 mg, 55%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.31 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.32 (br s, 1H), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.03 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 314 (M-H)⁻.

[実施例5]

2-[3-(2-アセチルエチル)フェニル]-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物5)

(工程1) 実施例2の工程2で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(3-オキソブター1-エン-1-イル)フェニル]フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.29 mmol) をトルエン (4.0 mL) に溶解し、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (20 mg, 0.22 mmol) およびトリエチルシラン (0.13 mL, 0.81 mmol) を加えて、加熱流下で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2-[3-(2

ーアセチルエチル) フェニル] - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (70 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 434 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- [3- (2-アセチルエチル) フェニル] - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (62 mg, 0.15 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 5 (48 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.29 (br s, 1H), 6.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 6]

3, 5-ジヒドロキシー-2- (2-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 6)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (88 mg, 0.25 mmol) から、2-メトキシフェニルボロン酸 (57 mg, 0.38 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (2-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 6 (51 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.13 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 7]

2- (2-クロロフェニル) - 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 7)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (89 mg, 0.25 mmol) から、2-クロロフェニルボロン酸 (59 mg, 0.38 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) を用いて、2- (2-クロロフェニル) - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と

同様に、得られた化合物から、メタノール (2 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 7 (23 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.20 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 1H); FAB-MS (m/z): 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 8]

2- (3-アセチルフェニル) -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 8)

実施例 1 の工程 3 と同様に、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (75 mg, 0.22 mmol) から、3-アセチルフェニルボロン酸 (52 mg, 0.32 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L 炭酸フッ化セシウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、2- (3-アセチルフェニル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 8 (60 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.55 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 6.21 (br s, 1H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 9]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アセトアミド (化合物 9)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (10 g, 29 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (5.7 g, 32 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (13 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (5.6 g, 13 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解し、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えて、加熱流下で 4 時間攪拌した。反応液から減圧下でメタノールを留去した後、2mol/L 塩酸を加えて反応液を酸性にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を n -ヘ

キサンでトリチレーションし、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (5.0 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.14 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) に溶解し、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N, N-ジメチルエチレンジアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) を順次加えて、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、クロロホルム (0.4 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にクロロホルム (0.5 mL)、ポリ(4-ビニルピリジン) (PVP) およびポリスチレンカルボニルクロリド (PS-COCl) を加えて、室温で8時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミドを得た。さらに実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール (0.3 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) を用いて、化合物9 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 393, 395 (M+H)⁺.

[実施例10]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物10)

実施例1の工程4と同様にして、実施例9の工程1で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.26 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物10 (92 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.56 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 334, 336 (M-H)⁻.

[実施例11]

3, 5-ジヒドロキシ-2, 6-ジフェニルフェニル酢酸メチル (化合物11)

実施例1の工程3と同様にして、実施例9の工程1で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (130 mg, 0.30 mmol) から、フェニルボロン酸 (54 mg, 0.44 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、

1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2, 6-ジフェニルフェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 1 1 (75 mg, 74 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.18 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.36-7.49 (m, 6H); FAB-MS (m/z): 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 1 2]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸 (化合物 1 2)

実施例 1 の工程 4 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル酢酸 (120 mg, 0.28 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 1 2 (86 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.38 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 322, 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 1 3]

3, 5-ジヒドロキシ-2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 1 3)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル酢酸メチル (0.23 g, 0.67 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、溶液を -10°C まで冷却した後、ヨウ素 (0.17 g, 0.67 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (0.29 g, 0.68 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 8 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン \sim n -ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.25 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.12 g, 0.25 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物 1 3 (66 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:46.68, H:3.38, N:0

計算値 (%) C:46.68, H:3.45, N:0

[実施例 1 4]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(モルホリノメチル)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 1 4)

実施例 1 で得られる化合物 1 (0.19 g, 0.74 mmol) を 2-プロパノール (3.0 mL) に溶解し、モルホリン (0.065 mL, 0.75 mmol) および 37% ホルマリン水溶液 (0.063 mL, 0.78 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 1 4 (0.091 g, 35%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.64 (br s, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 358 (M+H)⁺.

[実施例 1 5]

5-(ヒドロキシメチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 5)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、テトラヘドロン (Tetrahedron)、第 59 巻、p. 7345-7355 (2003 年) に記載の方法またはそれに準じて得られる [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] メタノール (1.09 g, 3.53 mmol) から、フェニルボロン酸 (652 mg, 5.34 mmol)、炭酸セシウム (3.46 g, 10.6 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (129 mg, 0.164 mmol) を用いて、[3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル] メタノール (724 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.55-1.65 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた [3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル] メタノール (384 mg, 1.26 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (268 mg, 1.51 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1) にて精製し、[2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] メタノール (421 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.11 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H).

(工程 3) 上記で得られた [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] メタノール (63.3 mg, 0.165 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、D, L-カンファースルホン酸 (279 mg, 1.20 mmol) を加えて、加熱流下で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 15 (46.6 mg, 96%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.81 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 296 (M+H)⁺.

[実施例 16]

N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)アセトアミド (化合物 16)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-アセチルエチレンジアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 16 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 407, 409 (M+H)⁺.

[実施例 17]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド (化合物 17)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 3-ピコリルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 17 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 413, 415 (M+H)⁺.

[実施例 18]

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アセトアミド (化合物 18)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 4-アミノ-1-ベンジルピペリジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 18 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 495, 497 (M+H)⁺.

[実施例 19]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N-シクロヘキシルアセトアミド (化合物 19)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L シクロヘキシルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -N-シクロヘキシルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 19 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 404, 406 (M+H)⁺.

[実施例 20]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (2-メチルプロピル) アセトアミド (化合物 20)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩

酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L イソブチルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-(2-メチルプロピル) アセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 20 (13 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 378, 379 (M+H)⁺.

[実施例 21]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-プロピルアセトアミド (化合物 21)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L プロピルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-プロピルアセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 21 (13 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 364, 366 (M+H)⁺.

[実施例 22]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド (化合物 22)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 22 (35 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 447 449 (M+H)⁺.

[実施例 2 3]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド (化合物 2 3)

実施例 9 の工程 3 と同様に、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 2-メトキシエチルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -N- (2-メトキシエチル) アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 2 3 (13 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 380/382 (M+H)⁺.

[実施例 2 4]

N-ベンジル-2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アセトアミド (化合物 2 4)

実施例 9 の工程 3 と同様に、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L ベンジルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N-ベンジル-2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 2 4 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 412, 414 (M+H)⁺.

[実施例 2 5]

5- (ベンジルオキシメチル) -6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 5)

(工程 1) 実施例 1 5 の工程 2 で得られた [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] メタノール (121 mg, 0.317 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (39.5 mg, 0.988 mmol) および臭化ベンジル (0.200 mL, 1.68 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機

層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1）にて精製し、3-（ベンジルオキシメチル）-4-ブロモ-1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-フェニルベンゼン（138 mg, 92%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H).

（工程2）上記で得られた3-（ベンジルオキシメチル）-4-ブロモ-1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-フェニルベンゼン（133 mg, 0.280 mmol）をエタノール（8 mL）に溶解し、濃塩酸（0.2 mL）を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、化合物25（102 mg, 94%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.27 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.86 (br s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.40-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 385, 387 (M+H)⁺.

〔実施例26〕

6-ブロモ-5-（メトキシメチル）-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物26）

（工程1）実施例25の工程1と同様にして、実施例15の工程2で得られた〔2-ブロモ-3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-6-フェニルフェニル〕メタノール（104 mg, 0.271 mmol）から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物（53.0 mg, 1.33 mmol）およびヨウ化メチル（0.200 mL, 3.21 mmol）を用いて、4-ブロモ-1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-3-（メトキシメチル）-2-フェニルベンゼン（108 mg, 100%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.24 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22-7.45 (m, 5H).

（工程2）実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-3-（メトキシメチル）-2-フェニルベンゼン（103 mg, 0.258 mmol）から、エタノール（8 mL）および濃塩酸（0.2 mL）を用いて、化合物26（70.3 mg, 88%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.24 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 309, 311 (M+H)⁺.

〔実施例27〕

5-（アリルオキシメチル）-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物27）

（工程1）実施例25の工程1と同様にして、実施例15の工程2で得られた〔2-

ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]メタノール (94.6 mg, 0.247 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (34.8 mg, 0.870 mmol) および臭化アリル (0.100 mL, 1.18 mmol) を用いて、3-(アリルオキシメチル)-4-ブromo-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (87.9 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.87 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 5.9$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.09 (ddt, $J = 1.6, 10.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (ddt, $J = 1.6, 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.83 (ddt, $J = 10.2, 17.3, 5.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-(アリルオキシメチル)-4-ブromo-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (85.3 mg, 0.202 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物27 (63.2 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.86 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 1.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.10 (ddt, $J = 1.6, 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (ddt, $J = 1.6, 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.81 (ddt, $J = 10.6, 17.3, 5.6$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 335, 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例28]

2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) アセトアミド (化合物28)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 2, 4-ジメトキシベンジルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物28 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 472, 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例29]

N-ベンジル-2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-メチルアセトアミド (化合物29)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、

0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-メチルベンジルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N-ベンジル-2- [2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] -N-メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 29 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 426, 428 (M+H)⁺.

[実施例 30]

1- (4-ベンジルピペリジノ) -2- (2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エタノン (化合物 30)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L ベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 4-ベンジルピペリジンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、1- (4-ベンジルピペリジノ) -2- [2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 30 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 480, 482 (M+H)⁺.

[実施例 31]

1- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- (2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エタノン (化合物 31)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-アセチルピペラジンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、1- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- [2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化

水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 1 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 432, 434 (M-H)⁺.

[実施例 3 2]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- (4-メチルピペラジニン-1-イル) エタノン (化合物 3 2)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-メチルピペラジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -1- (4-メチルピペラジニン-1-イル) エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 2 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 405, 407 (M+H)⁺.

[実施例 3 3]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1-ピペリジノエタノン (化合物 3 3)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L ピペリジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -1-ピペリジノエタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 3 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 390, 392 (M+H)⁺.

[実施例 3 4]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エタノン (化合物 3 4)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-

ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1, 2, 3, 4ーテトラヒドロイソキノリンのN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, Nージメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ー1ー(1, 2, 3, 4ーテトラヒドロイソキノリンー2ーイル)エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキササン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 4 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 438, 440 (M+H)⁺.

[実施例 3 5]

2ー(2ーブロモー3, 5ージヒドロキシー6ーフェニルフェニル)ー1ーモルホリノエタノン (化合物 3 5)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/LモルホリンのN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, Nージメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ー1ーモルホリノエタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキササン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 5 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 392, 394 (M+H)⁺.

[実施例 3 6]

2ー(2ーブロモー3, 5ージヒドロキシー6ーフェニルフェニル)ーNーメチルーNープロピルアセトアミド (化合物 3 6)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/LNーメチルプロピルアミンのN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, Nージメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ーNーメチルーNープロピルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキササン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 6 (13

mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 378, 380 (M+H)⁺.

[実施例 37]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアセトアミド (化合物 37)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N- (2-メトキシエチル) メチルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 37 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 394, 396 (M+H)⁺.

[実施例 38]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- [4- (2-シアノフェニル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (化合物 38)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1- (2-シアノフェニル) ピペラジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] -1- [4- (2-シアノフェニル) ピペラジーン-1-イル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 38 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 493, 495 (M+H)⁺.

[実施例 39]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- [4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (化合物 39)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-

ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1ー(3ーピリジルメチル)ピペラジンのN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, Nージメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ー1ー[4ー(ピリジンー3ーイルメチル)ピペラジンー1ーイル]エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物39 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 482, 484 (M+H)⁺.

[実施例40]

2ー(2ーブロモー3, 5ージヒドロキシー6ーフェニルフェニル)ー1ー(4ーベンジルピペラジンー1ーイル)エタノン (化合物40)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1ーベンジルピペラジンのN, Nージメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, Nージメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ー1ー(4ーベンジルピペラジンー1ーイル)エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物40 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 482, 484 (M+H)⁺.

[実施例41]

2ー(2ーブロモー3, 5ージヒドロキシー6ーフェニルフェニル)アセトアミド (化合物41)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、7mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (0.1 mL, 0.7 mmol)、N, Nージメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]アセトアミドを得て、得られた化合物を4mol/L塩化水素の1, 4ージオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物41 (80 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.23 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 3H), 9.20 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 322, 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 4 2]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N-メチルアセトアミド (化合物 4 2)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.4 mL, 5.1 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 4 2 (81 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.49 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 4H), 9.22 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 336, 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 4 3]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 4 3)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、2mol/L ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.3 mL, 0.6 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N, N-ジメチルアセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 4 3 (83 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.75 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 9.20 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 350, 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 4 4]

6-ブロモ-5- (フェノキシメチル) -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 4 4)

(工程 1) 実施例 15 の工程 2 で得られる [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] メタノール (553 mg, 1.44 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.01 g, 3.85 mmol) および四臭化炭素 (2.01 g, 6.06 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1~3/1) にて精製し、3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (563 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.25-7.48 (m, 5H)。

(工程 2) フェノール (70.1 mg, 0.745 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (26.3 mg, 0.658 mmol) および上記で得られた 3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (98.4 mg, 0.221 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-ブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-フェノキシ-2-フェニルベンゼン (108 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.80-6.98 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 6H)。

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-ブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-フェノキシ-2-フェニルベンゼン (102 mg, 0.222 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 44 (79.5 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.76 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.78-7.00 (m, 3H), 7.15-7.50 (m, 7H); APCI-MS (m/z): 369, 371 (M-H)。

[実施例 45]

6-ブロモ-5-メチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 45)

(工程 1) 実施例 44 の工程 1 で得られた 3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (91.5 mg, 0.205 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (27.0 mg, 0.714 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を HP-20 レジン (三菱化学株式会社) のカラムクロマトグラフィー (水~メタノール~アセトニトリル) および分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-ブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-メチル-2-フェニルベンゼン (69.6 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s,

2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-メチル-2-フェニルベンゼン (63.5 mg, 0.173 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物45 (46.9 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.14 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 279, 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例46]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル安息香酸 (化合物46)

(工程1) 実施例15の工程2で得られる[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]メタノール (1.12 g, 2.92 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム (2.29 g, 6.10 mmol) を加えて、加熱還流下で7時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (1.07 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 9.85 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (448 mg, 1.08 mmol) を2-メチル-2-プロパノール (40 mL) とジクロロメタン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.00 g, 11.1 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (1.00 g, 7.10 mmol)、水 (10 mL) および2-メチル-2-ブテン (5.00 mL, 47.2 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸 (536 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸 (52.2 mg, 0.131 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、化合物46 (31.1 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.08 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 307, 309 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例47]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル安息香酸メチル (化合物47)

(工程 1) 実施例 46 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸 (52.2 mg, 0.131 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、トリメチルシリルジアンゾメタンの 2.0 mol/Ln-ヘキサン溶液 (0.800 mL, 1.60 mmol) を加えて、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸メチル (53.9 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程 2) 上記で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸メチル (53.9 mg, 0.131 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で 1.2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 47 (52.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.57 (s, 3H), 5.07 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 321, 323 (M-H).

[実施例 48]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-N-メチル-6-フェニルベンズアミド (化合物 48)

(工程 1) 実施例 46 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) をジクロロメタン (4 mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.100 mL, 0.988 mmol) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-N-メチル-6-フェニルベンズアミド (89.7 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-N-メチル-6-フェニルベンズアミド (86.7 mg, 0.211 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 48 (14.6 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.36 (s, 1H), 6.55-6.65 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 9.48 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 320, 322 (M-H).

[実施例 49]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-N, N-ジメチル-6-フェニルベンズアミド
(化合物 49)

(工程 1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 46 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 50% ジメチルアミン水溶液 (0.100 mL, 0.954 mmol) を用いて、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -N, N-ジメチル-6-フェニルベンズアミド (69.3 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.65 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -N, N-ジメチル-6-フェニルベンズアミド (66.2 mg, 0.156 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 49 (64.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 334, 336 (M-H).

[実施例 50]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルベンズアミド (化合物 50)

(工程 1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 46 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 7mol/L アンモニアのメタノール溶液 (0.100 mL, 0.700 mmol) を用いて、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアミド (31.5 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.15-5.50 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアミド (30.4 mg, 0.0767 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 50 (27.1 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.49 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 306, 308 (M-H).

[実施例 5 1]

N-ベンジル-2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルベンズアミド (化合物 5 1)

(工程 1) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、実施例 4 6 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) およびベンジルアミン (0.200 mL, 1.83 mmol) を用いて、N-ベンジル-2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアミド (89.3 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.29 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.51 (bt, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.42 (m, 8H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた N-ベンジル-2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアミド (87.1 mg, 0.179 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 5 1 (48.3 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.56 (br t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 396, 398 (M-H).

[実施例 5 2]

2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 2)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 1 3 の工程 1 で得られる 2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (8.7 g, 18 mmol) をトルエン (0.15 L) に溶解し、トリブチルビニルスズ (7.0 g, 24 mmol) およびトビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (1.0 g, 1.4 mmol) を加えて、90°C で 11 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和フッ化アンモニウム水溶液 (0.10 L) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濾過し、濾過物を酢酸エチル (0.10 L) で洗浄した後、濾液と洗浄液を併せて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン = 1/9 ~ 1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル酢酸メチル (5.4 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 5H), 5.00 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.45-5.53 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.15-7.41 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 373 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-

ビニルフェニル酢酸メチル (5.4 g, 15 mmol) をメタノール (0.20 L) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% wet., 7.0 g) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で10時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.1 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H) 3.25 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.0 g, 11 mmol) から、メタノール (0.10 L) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (40 mL) を用いて、化合物 5 2 (2.5 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H) 3.60 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 285 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$) として

実測値 (%) C:71.20, H:6.54, N:0.01

計算値 (%) C:71.31, H:6.34, N:0

[実施例 5 3]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (ピリジン-2-イルメチル) アセトアミド (化合物 5 3)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られたカルボン酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、2-ピコリルアミン (0.04 mL, 0.39 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、クロロホルム (1.5 mL)、および、4mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL)、メタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 5 3 (52 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.75 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.42-7.67 (m, 3H), 7.83-8.09 (m, 2H), 8.62-8.77 (m, 2H), 9.03 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 413, 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 5 4]

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (ピリジン-4-イルメチル) アセトアミド (化合物 5 4)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、4-ピコリルアミン (0.04 mL, 0.39 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-N-(ピリジン-4-イルメチル) アセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 5 4 (52 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.73 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 3H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.72 (br s, 1H), 9.14-9.17 (m, 2H), 9.64 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 413, 415 (M+H) $^+$.

[実施例 5 5]

2-ホルミル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 5)

実施例 1 で得られる化合物 1 (0.25 g, 0.97 mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解し、溶液を 4°C まで冷却した後、ジクロロメチルメチルエーテル (0.13 mL, 1.4 mmol) および塩化スズ (IV) (0.17 g, 1.5 mmol) を加えて、4°C で 5 分間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) および 3mol/L 塩酸 (10 mL) を加えてクロロホルム (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、さらに結晶化 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) することにより化合物 5 5 (0.21 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.24-7.28 (2 m, H), 7.49-7.56 (m, 3H), 10.04 (s, 1H), 12.46 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 285 (M-H) $^-$.

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:66.65, H:4.90, N:0

計算値 (%) C:66.71, H:4.97, N:0

[実施例 5 6]

3, 5-ジヒドロキシ-6-メチル-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 6)

実施例 5 5 で得られた化合物 5 5 (44 mg, 0.15 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% wet., 40 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/9) にて精製し、さらに結晶化 (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4) することにより化合物 5 6 (31 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 273 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$) として

実測値 (%) C:70.43, H:5.92, N:0.35

計算値 (%) C:70.43, H:5.92, N:0

[実施例 57]

1- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロパノン (化合物 57)

(工程 1) 実施例 46 の工程 1 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアルデヒド (328 mg, 0.860 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、3.0 mol/L 臭化エチルマグネシウムのエーテル溶液 (0.600 mL, 1.80 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=4/1 ~ 2/1) にて精製し、1- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (171 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.70-2.10 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.50-4.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 1- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (78.1 mg, 0.190 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (262 mg, 0.697 mmol) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノン (63.7 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られる 1- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノン (60.2 mg, 0.147 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 57 (46.2 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.28 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H)

APCI-MS (m/z): 319, 321 (M-H).

[実施例 5 8]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (化合物 5 8)

(工程 1) 実施例 4 6 の工程 1 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルベンズアルデヒド (201 mg, 0.528 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、3.0 mol/L 臭化フェニルマグネシウムのエーテル溶液 (0.500 mL, 1.50 mmol) を加えて、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、1-[2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-1-フェニルメタノール (244 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.20-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.24-5.30 (m, 2H), 5.93 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 10H), 7.07 (s, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 1-[2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-1-フェニルメタノール (96.1 mg, 0.209 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (238 mg, 0.637 mmol) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (87.2 mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.32 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.30-5.36 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H).

(工程 3) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られる 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (85.2 mg, 0.186 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 5 8 (67.6 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.07 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 367, 369 (M-H).

[実施例 5 9]

3-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アクリル酸メチル (化合物 5 9)

(工程 1) 実施例 4 6 の工程 1 で得られる 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン

キシ) - 6-フェニルベンズアルデヒド (107 mg, 0.281 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (300 mg, 0.896 mmol) を加えて、80°Cで7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]アクリル酸メチル (113 mg, 92%) を得た。¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.59 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.57 (d, J = 16.3 Hz, 1H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]アクリル酸メチル (76.6 mg, 0.175 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物59 (59.7 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.67 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.66 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 347, 349 (M-H).

[実施例60]

4-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)ブター3-エン-2-オン (化合物60)

(工程1) 実施例46の工程1で得られる2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (108 mg, 0.284 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、(アセチルメチレン)トリフェニルホスホラン (272 mg, 0.854 mmol) を加えて、80°Cで7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブター3-エン-2-オン (129 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.85 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブター3-エン-2-オン (76.6 mg, 0.175 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物60 (59.7 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.16-7.34 (m, 6H); APCI-MS (m/z): 347, 349 (M-H).

[実施例61]

6-ブロモ-5-メトキシ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物61)

(工程1) 実施例46の工程1で得られる2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (108 mg, 0.284 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、(アセチルメチレン)トリフェニルホスホラン (272 mg, 0.854 mmol) を加えて、80°Cで7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、6-ブロモ-5-メトキシ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (129 mg, 100%) を得た。

キシ) - 6 - フェニルベンズアルデヒド (150 mg, 0.393 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。得られた溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (472 mg, 2.74 mmol) を加えて、室温で48時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣に7mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (12.0 mL, 84.0 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6 - フェニルフェノール (115 mg, 79%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6 - フェニルフェノール (66.6 mg, 0.180 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (22.5 mg, 0.563 mmol) およびジメチル硫酸 (0.0600 mL, 0.634 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-ブロモ-3-メトキシ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (66.3 mg, 96%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-3-メトキシ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (50.8 mg, 0.133 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 61 (23.8 mg, 61%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.70 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H); APCI-MS (*m/z*): 293, 295 (M-H).

[実施例62]

6-ブロモ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物62)

(工程1) 実施例9の工程1で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル酢酸 (376 mg, 0.885 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (39.3 mg, 1.04 mmol) を加えて、同温度で6時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液および無水硫酸ナトリウムを加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1~3/1) にて精製し、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] エタノール (344 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.65 (dt, $J = 5.3, 7.9$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] エタノール (87.5 mg, 0.220 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物62 (56.6 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 307, 309 (M-H).

[実施例63]

4-ブロモ-2-フェニルベンゼン-1, 3, 5-トリオール (化合物63)

実施例25の工程2と同様にして、実施例61の工程1で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェノール (33.3 mg, 0.0902 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物63 (22.0 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 279, 281 (M-H).

[実施例64]

6-ブロモ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物64)

(工程1) 実施例62の工程1で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] エタノール (97.8 mg, 0.246 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (39.0 mg, 0.975 mmol) およびヨウ化メチル (0.100 mL, 1.61 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (115 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.86-2.96 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-3-(2

ーメトキシエチル)ー1, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーフェニルベンゼン (115 mg, 0.278 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 6 4 (68.3 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.80-2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 321, 323 (M-H).

[実施例 6 5]

1ー(2ーブロモー3, 5ージヒドロキシー6ーフェニルフェニル)プロパンー2ーオン (化合物 6 5)

(工程 1) 実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル酢酸 (1.0 g, 2.5 mmol) から、1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩 (560 mg, 2.9 mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (400 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.2 mmol) およびメトキシメチルアミン・塩酸塩 (300 mg, 3.1 mmol) を用いて、2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ーNー(メトキシメチル)アセトアミド (520 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.13 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.98 (s, H), 5.27 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 2ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]ーNー(メトキシメチル)アセトアミド (96 mg, 0.23 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら 1.0 mol/L 臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を滴下し、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷および酢酸エチルを加えて分液した。有機層を 2 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/nーヘキサン=1/4 ~ 1/2) にて精製し、1ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]プロパンー2ーオン (63 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 3H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1ー[2ーブロモー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ーフェニルフェニル]プロパンー2ーオン (60 mg, 0.15 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 6 5 (40 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 319, 321 (M-H).

[実施例 6 6]

3- {3- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (メトキシカルボニルメチル) フェニル] フェニル} アクリル酸 (化合物 6 6)

(工程 1) 実施例 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 の工程 1 で得られる 2- (3-ホルミルフェニル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (2.1 g, 5.5 mmol) から、(tert-ブトキシカルボニルメチル) トリフェニルホスホラン (2.7 mg, 7.1 mmol) およびトルエン (50 mL) を用いて、2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ビニル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (2.6 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ビニル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (58 mg, 0.12 mmol) から、4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (1.0 mL) を用いて、化合物 6 6 の粗結晶を得て、さらに化合物 6 6 の粗結晶をジクロロメタンで再結晶し、化合物 6 6 (21 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 328 (M-H).

[実施例 6 7]

3- {3- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (メトキシカルボニルメチル) フェニル] フェニル} プロパン酸 (化合物 6 7)

(工程 1) 実施例 6 6 の工程 1 で得られた 2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ビニル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (300 mg, 0.63 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%wet, 100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で30分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (290 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 2.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (130 mg, 0.27 mmol) から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (2.0 mL) を用いて、化合物67 (56 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 329 (M^+H^-).

[実施例68]

3- [3- (5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシカルボニルメチルフェニル) フェニル] プロパン酸 (化合物68)

(工程1) 実施例1の工程2と同様にして、実施例67の工程1で得られた2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (140 mg, 0.28mmol) から、N-ブロモスクシニイミド (70 mg, 0.40 mmol) および四塩化炭素 (4 mL) を用いて、6-ブロモ-2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 2.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.00-7.11 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られる6-ブロモ-2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.20 mmol) から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (2.0 mL) を用いて、化合物68 (45 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 407, 409 (M^+H^-).

[実施例69]

2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物69)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例13の工程1で得られる2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.8 g, 10 mmol) をトルエン (0.10 L) に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (4.8 mL, 14 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (0.71 g, 1.0 mmol) を加えて、90°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (50 mL) を加えて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濾過した後、

濾液を分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、3mol/L塩酸 (30 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (0.10 L) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/9~1/2) にて精製し、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (3.4 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 5.03 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 389 (M+H) $^+$.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (2.5 g, 6.4 mmol) から、メタノール (40 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (40 mL) を用いて、化合物69 (1.4 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 2.58 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 12.02 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 299 (M-H) $^-$.

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$) として

実測値 (%) C:67.99, H:5.14, N:0

計算値 (%) C:67.99, H:5.37, N:0

[実施例70]

2-ベンジル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物70)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例13の工程1で得られる2-ヨード-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.40 g, 0.85 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、0.5mol/L臭化ベンジル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 mL, 1.5 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (60 mg, 0.085 mmol) を加えて、60 °Cで14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、3mol/L塩酸 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/9 ~ 1/3) にて精製し、2-ベンジル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.31 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.10-7.38 (m, 10H);

FAB-MS (m/z): 437 (M-H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様に、上記で得られた 2-ベンジル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.12 g, 0.27 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物 70 (76 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3.39 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 10H); FAB-MS (m/z): 349 (M+H)⁺.

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:74.04, H:6.05, N:0

計算値 (%) C:73.93, H:5.92, N:0

[実施例 71]

6-ブロモ-5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 71)

(工程 1) 実施例 44 の工程 1 で得られた 3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (29.6 mg, 0.740 mmol) および 2-メトキシエタノール (0.0707 mL, 0.897 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-ブロモ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (73.6 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様に、上記で得られた 4-ブロモ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (71.9 mg, 0.163 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 71 (46.1 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 351, 353 (M-H).

[実施例 72]

6-ブロモ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 72)

(工程 1) 実施例 7 1 の工程 1 と同様にして、実施例 4 4 の工程 1 で得られた 3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (48.5 mg, 1.21 mmol) およびジエチレングリコールモノメチルエーテル (0.107 mL, 0.899 mmol) を用いて、4-ブロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (64.1 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-ブロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (63.0 mg, 0.130 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 7 2 (45.6 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.37 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 8H), 4.29 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 395, 397 (M^+H).

[実施例 7 3]

2-(4-アセチルフェニル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 7 3)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.34 mmol) から、4-アセチルフェニルボロン酸 (85 mg, 0.52 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、フッ化セシウム (420 mg, 1.0 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2-(4-アセチルフェニル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 7 3 (82 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.58 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 299 (M^+H).

[実施例 7 4]

3, 5-ジヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物 7 4)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (100 mg, 0.49 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリル

ホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 74 (60 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 6.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 341 (M-H).

[実施例 75]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル酢酸メチル (化合物 75)

実施例 1 の工程 3 と同様に、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、4-トリフルオロメトキシフェニル硼酸 (100 mg, 0.49 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 75 (75 mg, 73%) を得た。

APCI-MS (m/z): 341 (M-H).

[実施例 76]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] フェニル酢酸メチル (化合物 76)

実施例 1 の工程 3 と同様に、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、3-ヒドロキシメチルフェニル硼酸 (70 mg, 0.46 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 76 (29 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 287 (M-H).

[実施例 77]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 77)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.32 mmol) から、3-ニトロフェニルボロン酸 (80 mg, 0.48 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(3-ニトロフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 77 (68 mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.15 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 302 (M-H).

[実施例 78]

2-(3-シアノフェニル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 78)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、3-シアノフェニルボロン酸 (70 mg, 0.48 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2-(3-シアノフェニル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 78 (72 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.21 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 282 (M-H).

[実施例 79]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェニルフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 79)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-ビフェニルボロン酸 (91 mg, 0.46 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0

mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(4-フェニルフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 79 (31 mg, 30%) を得た。¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 6.41 (s, 2H), 7.05-7.25 (m, 7H), 7.35-7.41 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 333 (M-H)⁺.

[実施例 80]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 80)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-フェノキシフェニルボロン酸 (100 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(4-フェノキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 80 (69 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.31 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 6.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 4H), 9.10 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 350 (M+H)⁺.

[実施例 81]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 81)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (71 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 81 (50 mg, 56%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.9 1.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 298 (M+H)⁺.

[実施例 82]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 82)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-メトキシフェニルボロン酸 (71 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(4-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 82 (36 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.35 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.95 (br s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H); FAB-MS (m/z): 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 83]

6-エチル-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 83)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 52 の工程 2 で得られる 2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (9.7 g, 26 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、溶液を 4 °C まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (0.13 g, 34 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 4 °C で 1 時間攪拌した後、無水硫酸ナトリウム・10 水和物 (20 g) を加えて、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した。白色懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 2-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノール (8.4 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 2-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノール (0.44 g, 1.3 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) に溶解し、溶液を 4 °C まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (0.10 g, 2.5 mmol) を加えて、4 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.17 mL, 2.7 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) および水 (0.10 L) を加えて酢酸エチル (0.10 L) で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2) にて精製し、4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (0.38 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (0.38 g, 1.0 mmol) から、メタノール (5.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (70 mL) を用いて、化合物 83 (3.2 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 273 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$) として

実測値 (%) C:74.99, H:7.55, N:0

計算値 (%) C:74.97, H:7.40, N:0

[実施例 84]

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール

(化合物 84)

実施例 83 の工程 1 で得られた 2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (5.2 g, 15 mmol) をメタノール (70 mL) に溶解し、溶液を 4℃まで冷却した後、4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (70 mL) を加えて、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、クロロホルムを加えて、生じた結晶を濾取した。混合溶媒 (酢酸エチル/ n -ヘキサン = 1/99) で結晶を洗浄し、化合物 84 (3.4 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.28-7.53 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:73.66, H:6.99, N:0

計算値 (%) C:73.37, H:7.08, N:0

[実施例 85]

6-ブロモ-5-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 85)

(工程 1) 実施例 71 の工程 1 と同様にして、実施例 44 の工程 1 で得られた 3,4-ジブロモ-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (44.9 mg, 1.12 mmol) および テトラヒドロフルフリルアルコール (0.0870 mL, 0.898 mmol) を用いて、4-ブロモ-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メ

チル] - 2 - フェニルベンゼン (76.5 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.70 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 3H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.62-3.84 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.97 (s, 12H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4 - ブロモ - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - [(オキシラン - 2 - イルメトキシ) メチル] - 2 - フェニルベンゼン (75.0 mg, 0.160 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 85 (49.9 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.70 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 401, 403 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 86]

6 - ブロモ - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 4 - フェニルベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 86)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 62 の工程 1 で得られた 2 - [2 - ブロモ - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 6 - フェニルフェニル] エタノール (75.9 mg, 0.191 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (21.0 mg, 0.525 mmol)、2 - ブロモエチルメチルエーテル (0.180 mL, 1.92 mmol) およびよう化ナトリウム (115 mg, 0.766 mmol) を用いて、4 - ブロモ - 3 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルベンゼン (40.4 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.85-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4 - ブロモ - 3 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルベンゼン (38.8 mg, 0.0852 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 86 (28.1 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.80-2.92 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 365, 367 (M-H).

[実施例 87]

3 - (2 - ブロモ - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) プロパン酸メチル (化合物 87)

(工程 1) 実施例 15 の工程 1 で得られる [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2

ーフェニルフェニル] メタノール (2.10 g, 6.89 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.19 g, 13.8 mmol) を加えて、加熱還流下で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル 19/1~16/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンズアルデヒド (628 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 9.69 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンズアルデヒド (237 mg, 0.785 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (695 mg, 2.08 mmol) を加えて、80°Cで6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル 20/1~9/1~4/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (267 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H).

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (265 mg, 0.740 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、塩化ニッケル(II)・6水和物 (524 mg, 2.20 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (152 mg, 4.00 mmol) を加えて、同温度で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (273 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.30-2.40 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (69.1 mg, 0.192 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、N-ブロモスクシニイミド (47.6 mg, 0.267 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3-[2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (69.4 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H),

7.28-7.44 (m, 3H).

(工程5) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル (65.4 mg, 0.149 mmol) から、メタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物87 (15.4 mg, 29%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 349, 351 (M-H).

[実施例88]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エタノン (化合物88)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-メトキシフェニルピペラジン (65 mg, 0.33 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物88 (45 mg, 41%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.67-2.82 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.80-7.50 (m, 9H), 9.35 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 497, 499 (M+H)⁺.

[実施例89]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-メチル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミド (化合物89)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (0.05 mL, 0.38 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-(2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル)-N-メチル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]アセトアミドを得て、得られた化合物から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物89 (20 mg, 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.61 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.74-7.87 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 441, 443 ($M+H$) $^+$.

[実施例 9 0]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-[4-(3-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] エタノン (化合物 9 0)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-シアノピリジルピペラジン (65 mg, 0.35 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-1-[4-(3-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 9 0 (65 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38-3.53 (m, 10H), 6.95 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 3H), 8.09 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 493, 495 ($M+H$) $^+$.

[実施例 9 1]

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-[4-(2-フロイル) ピペラジン-1-イル] エタノン (化合物 9 1)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、1-(2-フロイル) ピペラジン (65 mg, 0.36 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-1-[4-(2-フロイル) ピペラジン-1-イル] エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 9 1 (48 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.33-3.55 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 6.62 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 403 ($M\cdot\text{Br}$) $^+$.

[実施例 9 2]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]
エタノン (化合物 9 2)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (0.50 g, 1.4 mmol) をテトラヒドロフラン (0.10 L) に溶解し、溶液を 4°C まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (0.10 g, 2.6 mmol) を加えて、4°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウム・10 水和物を加えて、室温まで昇温しながら 1.5 時間攪拌した。白色懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] エタノール (0.37 g, 81%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 319 (M+H)⁺.

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] エタノール (1.2 g, 3.7 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、溶液を 4°C まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (0.30 g, 7.5 mmol) を加えて、4°C で 45 分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.17 mL, 2.7 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) および水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を水 (0.10 L) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、1-(2-メトキシエチル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (1.1 g, 91%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られる 1-(2-メトキシエチル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (4.3 g, 13 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、溶液を 4°C まで冷却した後、N-ブロモコハク酸イミド (2.3 g, 13 mmol) を加えて、40 分間攪拌した。反応液に水 (0.20 L) を加えて、混合溶媒 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2, 0.20 L) で 2 回抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/9 ~ 1/3) にて精製し、4-ブromo-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (4.7 g, 88%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.66 (dd, J = 7.6, 8.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 7.6, 8.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 411, 413 (M+H)⁺.

(工程4) アルゴン雰囲気下、上記で得られた4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン(0.71 g, 1.7 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、溶液を-78°Cまで冷却した後、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.4 mL, 2.2 mmol)を加えて、5分間攪拌した。反応液にアセトアルデヒド(1.0 mL, 17.8 mmol)を加えて、-78°Cから室温に昇温しながら1時間攪拌した。反応液に水(5.0 mL)および、飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を順次加えて、酢酸エチル(0.10 L)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/1)にて精製し、1-[2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]エタノール(0.53 g, 82%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.62-2.87 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.47 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H).

(工程5) 上記で得られた1-[2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]エタノール(0.52 g, 1.4 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、モレキュラーシーブス3A(3.0 g)と二クロム酸ピリジニウム(1.3 g, 3.5 mmol)を加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過物をクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、1-[2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]エタノン(0.44 g, 86%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 375 (M+H)⁺.

(工程6) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]エタノン(0.30 g, 0.81 mmol)から、メタノール(3.0 mL)および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(3.0 mL)を用いて、化合物92(0.16 g, 67%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.69 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 12.05 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 285 (M-H)⁻.

元素分析 (C₁₇H₁₈O₄ · 0.2H₂O) として

実測値 (%) C:70.67, H:6.69, N:0.30

計算値 (%) C:70.43, H:6.40, N:0

[実施例93]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (化合物 9 3)

(工程 1) 実施例 9 2 の工程 4 と同様にして、実施例 9 2 の工程 3 で得られた 4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (0.18 g, 0.44 mmol)、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (0.32 mL, 0.51 mmol) およびイソブチルアルデヒド (0.18 mL, 2.0 mmol) を用いて、1- [2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (0.12 g, 69%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.21-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 9 2 の工程 5 と同様にして、上記で得られた 1- [2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (68 mg, 0.17 mmol) から、モレキュラーシーブス 4A (0.23 g) および二クロム酸ピリジニウム (0.18 g, 0.49 mmol) を用いて、1- [2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (60 mg, 89%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.56 (t, J = 8.0, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 403 (M+H)⁺.

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1- [2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (50 mg, 0.12 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物 9 3 (33 mg, 85%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.86 (t, J = 8.0, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.20 (t, J = 2H), 3.37 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 9.41 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 315 (M+H)⁺.

元素分析 (C₁₉H₂₂O₄ · 0.5H₂O) として

実測値 (%) C:70.87, H:7.52, N:0.27

計算値 (%) C:70.57, H:7.17, N:0

[実施例 9 4]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]プロパノン (化合物 9 4)

(工程 1) 実施例 9 2 の工程 4 と同様にして、実施例 9 2 の工程 3 で得られた 4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (0.19 g, 0.47 mmol) から、1.6mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (0.35 mL, 0.56 mmol) およびプロピオンアルデヒド (0.10 mL, 1.4 mmol) を用いて、1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル] プロパノール (53 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.76-2.12 (m, 2H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.16-3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 9 2 の工程 5 と同様にして、上記で得られた 1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル] プロパノール (52 mg, 0.13 mmol) から、モレキュラーシーブス 3A (0.30 g) および二クロム酸ピリジニウム (0.20 g, 0.53 mmol) を用いて、1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル] プロパノン (39 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 387 (M-H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル] プロパノン (35 mg, 0.090 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 9 4 (17 mg, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.98 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 11.07 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 299 (M-H).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:69.82, H:6.91, N:0.27

計算値 (%) C:69.86, H:6.84, N:0

[実施例 9 5]

5-(2-メトキシエチル)-4-フェニル-6-プロピルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 9 5)

実施例 9 4 の工程 1 で得られる 1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル] プロパノール (59 mg, 0.19 mmol) をメタノール (12 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) を加えて、

水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で10時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (6.0 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/9) にて精製し、さらに結晶化 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/9) することにより化合物 9 5 (17 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 6.3, 7.6$ Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 285 (M-H).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:72.35, H:7.88, N:0.32

計算値 (%) C:72.31, H:7.89, N:0

[実施例 9 6]

6-イソブチル-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 9 6)

実施例 9 5 と同様にして、実施例 9 3 の工程 1 で得られる 1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (0.11 g, 0.26 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 70 mg) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 9 6 (16 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 299 (M-H).

[実施例 9 7]

6-ブロモ-5-(3-メトキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 9 7)

(工程 1) 実施例 8 7 の工程 3 で得られた 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]プロパン酸メチル (200 mg, 0.555 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (32.1 mg, 0.846 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、1時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]プロパノール (205 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (br s, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.40-2.52

(m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] プロパノール (194 mg, 0.583 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (137 mg, 0.769 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- [2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (82.3 mg, 34%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (br s, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 3- [2-ブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (44.4 mg, 0.108 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (30.0 mg, 750 mmol) およびヨウ化メチル (0.060 mL, 0.963 mmol) を加えて、室温で 52 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-ブromo-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-メトキシプロピル) -2-フェニルベンゼン (38.4 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.62-1.76 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H).

(工程 4) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-ブromo-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブromo-3- (3-メトキシプロピル) -2-フェニルベンゼン (37.2 mg, 0.0875 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 97 (28.7 mg, 97%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.60-1.75 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 335, 337 (M-H).

[実施例 98]

6-ブromo-5- [2- (N-メチルアミノ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 98)

(工程1) 実施例62の工程1で得られる2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (185 mg, 0.465 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (376 mg, 1.00 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、1時間攪拌した。混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1~9/1) にて精製し、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (151 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.62 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (47.9 mg, 0.121 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0mol/Lメチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (67.8 mg, 0.320 mmol) を加えて、室温で26時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N-メチルアミン (49.6 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H) m, 2.65-2.75 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 32.6 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N-メチルアミン (49.6 mg, 0.121 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物98 (17.6 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 4.02 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H), 9.36 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 322, 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例99]

6-ブロモ-5-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物99)

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例98の工程1で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (47.9 mg, 0.121 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0mol/Lジメチルアミ

ンの1, 2-ジクロロエタン溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (93.6 mg, 0.442 mmol) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N, N-ジメチルアミン (51.3 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 6H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N, N-ジメチルアミン (51.3 mg, 0.121 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解した。得られた溶液に濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°Cに加熱し1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物99 (24.3 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.38 (s, 6H), 2.74 (s, 4H), 6.57 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.38 br s, 1H, 10.14 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 336, 338 (M+H)⁺.

[実施例100]

6-ブロモ-5-{2-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]エチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物100)

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例98の工程1で得られる2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (47.9 mg, 0.121 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、(2-メトキシエチル)アミン (0.0870 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (57.6 mg, 0.272 mmol) を用いて、2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N-(2-メトキシエチル)アミン (55.0 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.61 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル-N-(2-メトキシエチル)アミン (55.0 mg, 0.121 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物100 (29.4 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.72 (s, 4H), 2.76 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 9.33 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 366, 368 (M+H)⁺.

[実施例 101]

6-ブロモ-5-(N-メチルアミノメチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 101)

(工程 1) 実施例 98 の工程 2 と同様にして、実施例 46 の工程 1 で得られた 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (66.1 mg, 0.173 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0 mol/L メチルアミンの 1,2-ジクロロエタン溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (72.5 mg, 0.342 mmol) を用いて、2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニルメチル-N-メチルアミン (68.6 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.22 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニルメチル-N-メチルアミン (68.6 mg, 0.173 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 101 (54.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.63 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 308, 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 102]

6-ブロモ-5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 102)

(工程 1) 実施例 98 の工程 2 と同様にして、実施例 46 の工程 1 で得られる 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (67.6 mg, 0.177 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0 mol/L ジメチルアミンの 1,2-ジクロロエタン溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (69.7 mg, 0.329 mmol) を用いて、2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニルメチル-N,N-ジメチルアミン (72.6 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.03 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニルメチル-N,N-ジメチルアミン (72.6 mg, 0.177 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 102 (12.9 mg,

24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.15 (br s, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 9.77 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 322, 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 103]

6-ブロモ-5-[N-(2-メトキシエチル)アミノメチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 103)

(工程 1) 実施例 98 の工程 2 と同様にして、実施例 46 の工程 1 で得られる 2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (63.8 mg, 0.167 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2-メトキシエチルアミン (0.0870 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (81.5 mg, 0.385 mmol) を用いて、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニルメチル-N-(2-メトキシエチル)アミン (73.5 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.57 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られたメトキシエチルアミン (73.5 mg, 0.167 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 103 (22.4 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.62-2.74 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.59 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 352, 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 104]

6-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 104)

実施例 25 の工程 2 と同様にして、実施例 97 の工程 2 で得られた 3-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパノール (35.2 mg, 0.0856 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 104 (19.4 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.80-1.20 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 321, 323 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 105]

6-ブロモ-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 105)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様に、2,4-ジブロモ-3-(メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (110 mg, 0.27 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (42 mg, 0.28 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.013 mmol)、炭酸セシウム (200 mg, 0.62 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (1.5 mL) を用いて、4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-3-(メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (28 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様に、上記で得られた 4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-3-(メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (26 mg, 0.059 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 105 (19 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.85 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.90 (dt, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 352 (M-H).

[実施例 106]

3-[5-ブロモ-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸 (化合物 106)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様に、2-ブロモ-1-(メトキシエチル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (350 mg, 1.0 mmol) から、3-ホルミルフェニルボロン酸 (180 mg, 1.2 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (670 mg, 2.1 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、2-(3-ホルミルフェニル)-1-(メトキシエチル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (350 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られた 2-(3-ホルミルフェニル)-1-(メトキシエチル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (350

mg, 0.97 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (170 mg, 0.96 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) を用いて、4-ブロモ-2-(3-ホルミルフェニル)-3-(メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (370 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (dt J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた4-ブロモ-2-(3-ホルミルフェニル)-3-(メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (350 mg, 0.80 mmol) をtert-ブタノール (7.0 mL) とジクロロメタン (1.0 mL) の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン (0.5 mL) を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム (450 mg, 4.9 mmol) およびリン酸水素ナトリウム (180 mg, 1.5 mmol) の水溶液 (5.0 mL) を滴下し、室温で9時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸水素ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、3-[5-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]安息香酸 (360 mg, 99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.44 (dt J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H).

(工程4) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3-[5-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]安息香酸 (104 mg, 0.23 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、さらにクロロホルムで結晶化することを用いて、化合物106 (70 mg, 83%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.72 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 365, 367 (M-H).

[実施例107]

6-ブロモ-5-[2-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物107)

(工程1) 実施例65の工程2で得られる1-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパン-2-オン (160 mg, 0.39 mmol) をピリジン (4.0 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン・塩酸塩 (50 mg, 0.73 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、1-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロパン (150 mg, 91%) を得た。

APCI-MS (m/z): 409, 411 (M+H)⁺

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロパン(150 mg, 0.35 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物107(90 mg, 77%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 336, 338 (M+H)⁺.

[実施例108]

6-ブロモ-4-(3-メトキシフェニル)-5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン-1, 3-ジオール(化合物108)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例62の工程1で得られた2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール(67.7 mg, 0.170 mmol)から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物(108 mg, 2.71 mmol)および2-(ブロモメチル)テトラヒドロピラン(0.129 mL, 1.01 mmol)を用いて、4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン(14.0 mg, 16%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15-1.30 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10-3.52 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン(14.0 mg, 0.0266 mmol)をエタノール(4 mL)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.1 mL)を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物108(11.1 mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.30 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.15-3.50 (m, 6H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 405, 407 (M-H).

[実施例109]

6-ブロモ-5-[2-(オキソラン-2-イルメトキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物109)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例62の工程1で得られる2-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール

(75.2 mg, 0.189 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (123 mg, 3.07 mmol) およびテトラヒドロフルフルイルブロミド (0.106 mL, 0.944 mmol) を用いて、4-ブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-メトキシフェニル) -3- [2- (オキシラン-2-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (5.7 mg, 6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.54 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.65-3.97 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られる4-ブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-メトキシフェニル) -3- [2- (オキシラン-2-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (5.7 mg, 0.0118 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解した。得られた溶液に濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°Cに加熱し1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物109 (4.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.42-1.60 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.65-3.97 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 391, 393 (M-H).

[実施例110]

6-ブロモ-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物110)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例62の工程1で得られる2- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノール (99.3 mg, 0.250 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (106 mg, 2.66 mmol) および

(2-ブロモエトキシ) -tert-ブチルジメチルシラン (0.268 mL, 1.25 mmol) を用いて、4-ブロモ-3- {2- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ] エチル} -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (35.1 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.30 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.63 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-3- {2- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ] エチル} -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (35.0 mg, 0.0632

mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 1 1 0 (25.3 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.77 (br s, 1H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.56-3.68 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 351, 353 (M-H).

[実施例 1 1 1]

6-ブロモ-5-[2-(メトキシメトキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 1 1 1)

(工程 1) 実施例 6 4 の工程 1 と同様にして、実施例 6 2 の工程 1 で得られる 2-[2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (117 mg, 0.294 mmol) から、60%水素化ナトリウム・鉱油分散物 (130 mg, 3.26 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (0.111 mL, 1.47 mmol) を用いて、4-ブロモ-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-(メトキシメトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (75.5 mg, 58%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.85-2.98 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-ブロモ-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-(メトキシメトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (74.0 mg, 0.168 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.4 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 1 1 1 (25.8 mg, 43%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.80-2.90 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 351, 353 (M-H).

[実施例 1 1 2]

6-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 1 1 2)

実施例 4 6 工程 1 で得られる 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルベンズアルデヒド (73.8 mg, 0.194 mmol) をエチレングリコール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、化合物 1 1 2（18.1 mg, 28%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 3.15-3.30 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 335, 337 (M-H) $^+$.

[実施例 1 1 3]

6-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物 1 1 3）

（工程 1）実施例 7 1 の工程 1 と同様にして、実施例 8 3 の工程 1 で得られた 2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (398 mg, 1.15 mmol)、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (151 mg, 3.78 mmol) および 2-ブロモエチルメチルエーテル (0.432 mL, 4.60 mmol) を用いて、4-エチル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (163 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.71 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.72-2.83 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 3H).

（工程 2）実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (160 mg, 0.395 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.5 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、化合物 1 1 3 (135 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 6H), 4.47 (s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 315 (M-H) $^+$.

[実施例 1 1 4]

4-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)ブタン-2-オン（化合物 1 1 4）

（工程 1）実施例 8 7 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンズアルデヒド (151 mg, 0.498 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、（アセチルメチレン）トリフェニルホスホラン (475 mg, 1.49 mmol) を加えて、80°C で 10 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1）にて精製し、4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]ブタン-3-エン-2-オン (148 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H).

(工程 2) 上記で得られた 4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]ブタン-3-エン-2-オン (145 mg, 0.423 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (34.2 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]ブタン-2-オン (90.1 mg, 62%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.96 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]ブタン-2-オン (88.0 mg, 0.256 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (69.6 mg, 0.391 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブタン-2-オン (101 mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 4) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-[2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブタン-2-オン (47.4 mg, 0.112 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃で1.1時間で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 114 (38.1 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.00 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 335, 337 (M+H)⁺.

[実施例 115]

5-(3-ヒドロキシブチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 115)

(工程 1) 実施例 1 1 4 の工程 3 で得られた 4- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] ブタン-2-オン (50.1 mg, 0.122 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (12.1 mg, 0.320 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し 4- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] ブタン-2-オール (52.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 3H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] ブタン-2-オール (44.8 mg, 0.105 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 1 1 5 (30.2 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.44-1.60 (m, 3H), 2.45-2.72 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 337, 339 ($M+H$) $^+$.

[実施例 1 1 6]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (2-メトキシエチル) -5- (3-メトキシフェニル) フェニル] エタノン (化合物 1 1 6)

(工程 1) 実施例 6 2 の工程 1 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (4.5 g, 17 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (640 mg, 17 mmol) およびジエチルエーテル (100 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニルエタノール (3.8 g, 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (br s, 1H), 2.81 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 6 4 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニルエタノール (3.8 g, 16 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.3 g, 33 mmol)、よう化メチル (3.1 mL, 50 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) を用いて、5- (2-メトキシエチル) -1, 3-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (2.9 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 4H), 6.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られる 5- (2-メトキシエチル) -1, 3-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (3.0 g, 12 mmol) から、N-ブromoこはく酸イミド (2.1 g, 12 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2-ブromo-1- (2-メトキシエチル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (3.8 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

(工程 4) 実施例 13 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 2-ブromo-1- (2-メトキシエチル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (6.5 g, 20 mmol) から、クロロホルム (80 mL)、よう素 (5.0 g, 20 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (8.4 g, 20 mmol) を用いて、2-ブromo-4-ヨード-3- (2-メトキシエチル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (5.6 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 9H), 5.20 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.87 (s, 1H).

(工程 5) 実施例 69 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-ブromo-4-ヨード-3- (2-メトキシエチル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (5.4 g, 12 mmol) を、トルエン (100 mL)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (4.4 mL, 13 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (0.4 g, 0.57 mmol) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) および 1 mol/L 塩酸 (30 mL) で処理し、1- [3-ブromo-2- (2-メトキシエチル) -4, 6-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] エタノン (3.9 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, H).

(工程 6) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1- [3-ブromo-2- (2-メトキシエチル) -4, 6-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] エタノン (150 mg, 0.22 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (45 mg, 0.29 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1- [2- (2-メトキシエチル) -4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-メトキシフェニル) フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 116 (19 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.69 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.05 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 9.84-6.78 (m, 2H), 7.00 (ddd, $J = 8.1, 2.6, 0.8$, Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.0 (s, 1H);

APCI-MS (m/z): 317 (M+H)⁺.

[実施例 1 1 7]

3-[5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンズアミド (化合物 1 1 7)

(工程 1) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、実施例 1 0 6 の工程 3 で得られる 3-[5-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]安息香酸 (290 mg, 0.64 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.96 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (180 mg, 0.96 mmol) および 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (0.2 mL, 1.4 mmol) を用いて、3-[5-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]ベンズアミド (120 mg, 41%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.98-6.50 (br d, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3-[5-ブロモ-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]ベンズアミド (50 mg, 0.11 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 1 1 7 (30 mg, 76%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.83 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.40 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.8, 1.5 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 364, 366 (M-H).

[実施例 1 1 8]

6-エチル-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 1 8)

実施例 1 1 6 で得られる化合物 1 1 6 をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol) およびクロロ炭酸メチル (0.18 mL, 2.3 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 4.0 mmol) の水溶液 (5 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物に 7 mol/L 塩酸のメタノール溶液 (10 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、化合物 1 1 8 (53 mg, 18%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J = 8.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 119]

3-[5-アセチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸メチル (化合物 119)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1-[3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン (220 mg, 0.58 mmol) から、3-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (150 mg, 0.83 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (570 mg, 1.8 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3-[5-アセチル-6-(2-メトキシエチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]安息香酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 119 (120 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.47 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 11.9 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 343 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 120]

1-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-フェニルフェニル)フェニル]エタノン (化合物 120)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1-[3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン (200 mg, 0.53 mmol) から、3-ビフェニルボロン酸 (150 mg, 0.76 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (500 mg, 1.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1-[2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-フェニルフェニル)フェニル]エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 120 (130 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.70 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.10 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.23-7.71 (m, 9H), 12.0 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 361 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 1 2 1]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-5-(3-エトキシフェニル)-6-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノン (化合物 1 2 1)

実施例 1 の工程 3 と同様に、実施例 1 1 6 の工程 5 で得られた 1- [3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノン (230 mg, 0.61 mmol) から、3-エトキシフェニルボロン酸 (150 mg, 0.90 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (580 mg, 1.8 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1- [3-(3-エトキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 1 2 1 (130 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 329 (M-H).

[実施例 1 2 2]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-メチルフェニル)フェニル] エタノン (化合物 1 2 2)

実施例 1 の工程 3 および工程 4 と同様に、実施例 1 1 6 の工程 5 で得られた 1- [3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノン (590 mg, 1.6 mmol) から、3-メチルフェニルボロン酸 (320 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (150 mg, 0.19 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g, 4.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1- [2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (6.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (6.0 mL) を用いて、化合物 1 2 2 (460 mg, 96%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 299 (M-H).

[実施例 1 2 3]

6-エチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 2 3)

(工程 1) 実施例 97 の工程 2 で得られる 3- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (137 mg, 0.333 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム付加体 (15.6 mg, 0.0151 mmol)、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (20.5 mg, 0.0687 mmol) およびトリブチルビニルスズ (0.150 mL, 0.513 mmol) を加えて、110℃で20時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を、分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパノール (31.4 mg, 26%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.51 (dd, J = 2.4, 11.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 2.4, 17.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 11.5, 17.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパノール (30.0 mg, 0.0837 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (52.6 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (15.2 mg, 50%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (br s, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.69 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (15.2 mg, 0.0422 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 123 (11.9 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 273 (M+H)⁺.

[実施例 124]

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシプロピル) -5-フェニルフェニル] エタノン (化合物 124)

(工程 1) 実施例 97 の工程 2 で得られる 3- [2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシ

シメトキシ) - 6 - フェニルフェニル] プロパノール (684 mg, 1.66 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、イミダゾール (345 mg, 5.06 mmol) および tert - ブチルジメチルシリルクロリド (374 mg, 2.48 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) にて精製し、1 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルベンゼン (778 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -0.05 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 1 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルベンゼン (147 mg, 0.280 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (0.200 mL, 0.592 mmol) およびビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (75.5 mg, 0.0960 mmol) を加えて、130°C で 60 時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、2 時間攪拌した後、濾過した。濾液に水をを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、2 mol/L 塩酸 (6 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n - ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製し、1 - [2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - フェニルフェニル] エタノン (21.2 mg, 20%) を得た。

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - [2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - フェニルフェニル] エタノン (21.2 mg, 0.0566 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 124 (11.7 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.39 (dt, $J = 5.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.96 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 11.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 285 (M-H).

[実施例 125]

1 - [2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - メトキシエチル) - 5 - フェニルフェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (化合物 125)

アルゴン雰囲気下、実施例 92 の工程 3 で得られた 4 - ブロモ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルベンゼン (0.33 g, 0.80

mmol) をテトラヒドロフラン (7.0 mL) に溶解し、溶液を -78°C まで冷却した後、 1.6mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (0.60 mL, 0.96 mmol) を5分間で滴下し、 -78°C で10分間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸エチル (0.15 mL, 1.3 mmol) を加えた後、 -78°C から室温まで昇温しながら、2時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて酢酸エチル (0.10 L) 2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、1-[2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル]-2,2,2-トリフルオロエタノンを得た。得られた化合物をメタノール (5.0 mL) に溶解し、 4mol/L 塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 125 (5.1 mg, 1.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 2.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 399 (M-H).

[実施例 126]

6-エチルー3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 126)

(工程1) 実施例69で得られた化合物69 (0.12 g, 0.41 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.1 mmol) を加えて、溶液を 4°C まで冷却した後、クロロ炭酸メチル (0.081 mL, 1.1 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた2-アセチルー3,5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチルをテトラヒドロフラン (5.0 mL) と水 (5.0 mL) の混合溶媒に溶解し、溶液を 4°C まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (73 mg, 1.9 mmol) を5分間かけて加えて、1時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて、10分間攪拌した後、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、6-エチルー3-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニルオキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチル (89 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 343 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた6-エチルー3-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニルオキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチル (53 mg, 0.15 mmol) をアセトニトリル (3.6 mL) とメタノール (0.4 mL) の混合溶媒に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.053 mL, 0.30 mmol) および 2.0mol/L トリメチルシリルジメタンのジエチルエーテル溶液 (0.15 mL, 0.3 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -

ヘキサン = 1/2) にて精製し、2-エチル-3-メトキシ-5-(メトキシカルボニルオキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (51 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた2-エチル-3-メトキシ-5-(メトキシカルボニルオキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチル (39 mg, 0.11 mmol) を7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (4.0 mL, 28 mmol) に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン = 1/2) にて精製し、化合物126 (28 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例127]

2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニル安息香酸 (化合物127)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例92の工程3で得られた4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (0.71 g, 1.7 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、 -78°C まで冷却した後、1.6mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (2.7 mL, 4.3 mmol) を1分間かけて滴下し、5分間攪拌した。反応混合物に粉碎したドライアイス (1.0 g) を加えて、 -78°C から室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~メタノール/クロロホルム=1/4) にて精製し、2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニル安息香酸 (0.40 g, 61%) を得た。

FAB-MS (m/z): 399 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニル安息香酸 (0.10 g, 0.27 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を持ち手、化合物127 (25 mg, 33%) を得た。

APCI-MS (m/z): 287 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$) として

実測値 (%) C:65.25, H:5.69, N:0.18

計算値 (%) C:65.03, H:5.73, N:0

[実施例 1 2 8]

2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニル安息香酸メチル
(化合物 1 2 8)

(工程 1) 実施例 1 2 7 の工程 1 で得られた 2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニル安息香酸 (0.12 g, 0.32 mmol) をメタノール (2.0 mL) とアセトニトリル (2.0 mL) の混合溶媒に溶解し、2.0 mol/L トリメチルシリルジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (0.5 mL, 1.0 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニル安息香酸メチル (81 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 391 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニル安息香酸メチル (80 mg, 0.21 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 1 2 8 (52 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 11.48 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 301 (M-H)⁻.

元素分析 (C₁₇H₁₈O₅ · 0.4H₂O) として

実測値 (%) C:66.16, H:6.03, N:0.10

計算値 (%) C:65.97, H:6.12, N:0

[実施例 1 2 9]

6-メトキシ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 2 9)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 9 2 の工程 3 で得られた 4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (1.2 g, 2.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、溶液を -78 °C まで冷却した後、1.6 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (5.0 mL, 8.0 mmol) を 5 分間かけて滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した。4-ホルミルモルホリン (1.2 mL, 12 mmol) を加えて、-78 °C から室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。反応混合物に、水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、2-(2-メトキシエチル)-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルベンズアルデヒド (0.62 g, 59%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 10.60 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 339 (M-H)⁺.

(工程2) 上記で得られた2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルベンズアルデヒド (0.18 g, 0.50 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (0.26 g, 1.5 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (10 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェノール (0.12 g, 68%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.59 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 349 (M+H)⁺.

(工程3) 上記で得られた2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェノール (0.12 g, 0.35 mmol) をエタノール (4.0 mL) と水 (4.0 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム (40 mg, 1.0 mmol) およびジメチル硫酸 (0.080 mL, 0.85 mmol) を加えて、80 °Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、3mol/L塩酸 (5.0 mL) を加えて、1時間攪拌し、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物129 (22 mg, 23%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.73 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.27 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 275 (M+H)⁺.

[実施例130]

6-エチル-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物130)

実施例118と同様にして、実施例122で得られた化合物122 (320 mg, 1.1 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.21 mL, 2.7 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL, 2.7 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、1-[4,6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-(3-メチルフェニル)フェニル]エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (160 mg, 4.3 mmol)、水 (5.0 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、4-エチル-1,5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-(2-メトキシエチル)-2-(3-メチルフェニル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (10 mL) で処理し、化合物130 (70 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.62-2.74 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 1 3 1]

3- [5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6- (2-メトキシエチル) フェニル]
安息香酸メチル (化合物 1 3 1)

実施例 1 1 8 と同様にして、実施例 1 1 9 で得られた化合物 1 1 9 (100 mg, 0.30 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.05 mL, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、3- [5-アセチル-2, 4-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -6- (2-メトキシエチル) フェニル] 安息香酸メチルを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (45 mg, 1.2 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、3- [5-エチル-2, 4-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -6- (2-メトキシエチル) フェニル] 安息香酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を 7mmol/L アンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 1 3 1 (37 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.62-2.71 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.49 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (m, 1H); FAB-MS (m/z): 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 1 3 2]

6-エチル-5- (2-メトキシエチル) -4- (3-フェニルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 3 2)

実施例 1 1 8 と同様にして、実施例 1 2 0 で得られた化合物 1 2 0 (65 mg, 0.18 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.03 mL, 0.39 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL, 0.43 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、1- [4, 6-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -2- (2-メトキシエチル) -3- (3-フェニルフェニル) フェニル] エタノールを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、4-エチル-1, 5-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -3- (2-メトキシエチル) -2- (3-フェニルフェニル) ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7mmol/L アンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 1 3 2 (33 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.36-7.76 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 347 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 1 3 3]

4-(3-エトキシフェニル)-6-エチル-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物133)

実施例118と同様にして、実施例121で得られた化合物121 (94 mg, 0.29 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.05 mL, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、1-[3-(3-エトキシフェニル)-4,6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、2-(3-エトキシフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物133 (45 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.93 (ddd, $J = 7.9, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例134]

1-[2,4-ジヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン (化合物134)

実施例1の工程3と同様にして、実施例116の工程5で得られた1-[3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン (100 mg, 0.27 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (90 mg, 0.41 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (200 mg, 0.61 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (2.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノンを得た。さらに実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物134 (46 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 301 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例135]

1-[2,4-ジヒドロキシ-5-(3-ベンジルオキシフェニル)-6-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン (化合物135)

(工程1) 実施例134で得られる1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-

ーメトキシエチル)ー4, 6ービス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノン (25 mg, 0.064 mmol) をN, Nージメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (35 mg, 0.25 mmol) および臭化ベンジル (0.02 mL, 0.17 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/nーヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、1ー[3ー(3ーベンジルオキシフェニル)ー2ー(2ーメトキシエチル)ー4, 6ービス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノン (30 mg, 97%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.55 (s, 3H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.26-7.45 (m, 7H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1ー[3ー(3ーベンジルオキシフェニル)ー2ー(2ーメトキシエチル)ー4, 6ービス(メトキシメトキシ)フェニル] エタノン (30 mg, 0.062 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4ージオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物135 (13 mg, 53%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 6H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 391 (M-H).

[実施例136]

1ー{2, 4ージヒドロキシー6ー[2ー(2ーメトキシエトキシ)エチル]ー5ーフェニルフェニル} エタノン (化合物136)

(工程1) 実施例86の工程1と同様にして、実施例92の工程1で得られる2ー[3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーフェニルフェニル] エタノール (3.8 g, 12 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.9 g, 48 mmol) および2ーブromoエチルメチルエーテル (4.7 mL, 48 mmol) を用いて、1ー[2ー(2ーメトキシエトキシ)エチル]ー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーフェニルベンゼン (3.8 g, 86%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7.40-7.33 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

(工程2) 上記で得られた1ー[(2ー(2ーメトキシエトキシ)エチル)]ー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーフェニルベンゼン (0.30 g, 0.81 mmol) をクロロホルム (5.0 mL) に溶解し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (0.34 g, 0.81 mmol) およびヨウ素 (0.21 g, 0.81 mmol) を氷冷下に加えて、30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/nーヘキサン=1/3) にて

精製し、4-ヨード-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (0.31 g, 76%) を得た。

ESI-MS (m/z): 503 (M+H)⁺.

(工程3) 実施例69の工程1と同様にして、上記で得られる4-ヨード-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (2.6 g, 5.2 mmol) を、トルエン (50 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (370 mg, 0.52 mmol) およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ (2.5 mL, 7.3 mmol) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) および2mol/L塩酸 (30 mL) で処理し、1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル}エタノン (2.4 g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H).

(工程4) 上記で得られた1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-フェニルフェニル}エタノン (0.40 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、塩酸 (3.0mol/L, 1.0 mL) を加えて、40℃で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物136 (0.11 g, 55%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.70 (s, 3H), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.47-3.31 (m, 9H), 5.19 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 11.97 (br s, 1H); FAB-MS (m/z): 331 (M+H)⁺.

[実施例137]

1-{2,4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)フェニル}エタノン (化合物137)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例116の工程1で得られる2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (5.4 g, 22 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.8 g, 45 mmol)、2-ブロモメトキシエチル (6.2 mL, 34 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) を用いて、1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (6.6 g, 55%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.54-3.69 (m, 6H), 5.13 (s, 4H), 6.56-6.59 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 301 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-[2-(2-メトキ

シエトキシ) エチル] - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (3.6 g, 12.0 mmol) から、N - ブロモコハク酸イミド (2.4 g, 13 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (4.6 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.72-3.35 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 13 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (4.5 g, 12 mmol) から、クロロホルム (80 mL)、ヨウ素 (3.0 g, 12 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (5.1 g, 12 mmol) を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヨード - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (5.6 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.507 (s, 3H), 3.508 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 8H), 5.20 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 4) 実施例 69 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2 - ブロモ - 4 - ヨード - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (5.5 g, 11 mmol) を、トルエン (55 mL)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (4.4 mL, 13 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (0.77 g, 1.1 mmol) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) および 2 mol/L 塩酸 (30 mL) で処理し、1 - {3 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) フェニル} エタノン (3.3 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 5) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1 - {3 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) フェニル} エタノン (680 mg, 1.6 mmol) から、3 - メトキシフェニルボロン酸 (300 mg, 2.0 mmol)、ビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (1.6 g, 4.9 mmol)、1, 2 - ジメトキシエタン (20 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1 - {2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] - 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル} エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (5.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 137 (390 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.78 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.00

(m, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 12.0 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 359 (M-H).

[実施例 138]

6-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 138)

実施例 118 と同様にして、実施例 137 で得られた化合物 137 (250 mg, 0.69 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.15 mL, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、1-{4,6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-(3-メトキシフェニル)フェニル}エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 3.2 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、4-エチル-1,5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-(3-メトキシフェニル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7 mmol/L アンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 138 (110 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.63-2.79 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 345 (M-H).

[実施例 139]

1-{2,4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-5-(3-メチルフェニル)フェニル}エタノン (化合物 139)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 137 の工程 2 で得られる 1-{3-ブromo-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル}エタノン (1.1 g, 2.5 mmol) から、3-メチルフェニルボロン酸 (420 mg, 3.1 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (2.5 g, 7.7 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (30 mL) および水 (3.0 mL) を用いて、1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)フェニル}エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (15 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (15 mL) を用いて、化合物 139 (610 mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 6H), 4.99 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 343 (M-H).

[実施例 140]

トリフルオロメタンスルホン酸=3-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルフェニル (化合物 140)

実施例 136 の工程 1 で得られた 1-[(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (410 mg, 1.2 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ピリジン (0.10 mL, 1.2 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.20 mL, 1.2 mmol) を氷冷下で加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を希塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、化合物 140 (150 mg, 収率 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53-7.46 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.49-3.34 (m, 9H), 2.69 (t, $J=7.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z): 419 (M-H) $^-$.

[実施例 141]

2-[2-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物 141)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 で得られる 2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (10 g, 28 mmol) をクロロホルム (240 mL) に溶解し、 -30°C で攪拌しながら、ヨウ素 (7.3 g, 29 mmol) および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (12 g, 29 mmol) を順次加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温に昇温し、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、2-ブロモ-6-ヨード-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (10 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.51 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 475 (M+H) $^+$.

(工程 2) 実施例 69 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 2-ブロモ-6-ヨード-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (10.4 g, 22 mmol) から、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (11 mL, 33 mmol) を、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (1.6 g, 2.2 mmol) およびトルエン (130 mL) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (95 mL) および 2 mol/L 塩酸 (95 mL) で処理し、2-アセチル-6-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (6.6 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 391, 393 (M+H) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-アセチル-6-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (1.1 g, 2.8 mmol) から、

3-メトキシフェニルボロン酸 (630 mg, 4.1 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (220 mg, 0.28 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.3 mmol)、ジメトキシエタン (20 mL) および水 (4 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (1.1 g, 99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 418 (M+H)⁺.

(工程4) 実施例9の工程2と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (500 mg, 1.2 mmol) から、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) およびメタノール (10 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸を得た。さらに実施例9の工程3と同様にして、得られた化合物から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (230 mg, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (180 mg, 1.2 mmol)、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (0.13 mL, 1.2 mmol) およびクロロホルム (10 mL) を用いて、2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (90 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.58 (s, 3H), 2.69 (s, 1.5 H), 2.86 (s, 1.5H), 3.11-3.55 (m, 15H), 3.75 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 5.03 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.28 (m, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (90 mg, 0.19 mmol) から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物141 (30 mg, 41%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.90 (br s, 3H), 3.32-3.63 (m, 9H), 7.31 (m, 1H), 3.77 (m, 3H), 6.29 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 6.91 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 386 (M-H)⁺.

[実施例142]

2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物142)

(工程1) 実施例1の工程4と同様にして、実施例141の工程3で得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (410 mg, 0.98 mmol) から、メタノール (4.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4.0 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (320 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) 実施例118と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (320 mg, 0.97 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチルを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 5.5 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、2-エチル-3, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物142 (170 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H).

[実施例143]

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物143)

実施例62の工程1と同様にして、実施例142で得られた化合物142 (120 mg, 0.38 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (60 mg, 1.6 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、化合物143 (100 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例144]

5-(2-アリルオキシエチル)-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物144)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例83の工程1で得られた2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エタノール (172 mg, 0.497 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (78.2 mg, 1.95 mmol) および臭化アリル (0.100 mL, 1.18 mmol) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (115 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (ddd, $J = 1.3, 1.6, 5.4$ Hz, 2H),

4.94 (s, 2H), 5.02-5.16 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.76 (ddt, $J = 10.4, 17.3, 5.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン(40.7 mg, 0.105 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物144(27.4 mg, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J = 1.3, 1.5, 5.7$ Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.04-5.18 (m, 2H), 5.76 (ddt, $J = 10.5, 17.2, 5.7$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例145]

5-(3-アリルオキシプロピル)-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物145)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例123の工程2で得られる3-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパノール(204 mg, 0.566 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(88.3 mg, 2.21 mmol)および臭化アリル(0.100 mL, 1.18 mmol)を用いて、3-(3-アリルオキシプロピル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン(181 mg, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.69 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.78 (ddd, $J = 1.3, 1.6, 5.6$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.06-5.24 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 10.4, 17.3, 5.4$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-(3-アリルオキシプロピル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(46.8 mg, 0.150 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物145(28.4 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.79 (ddd, $J = 1.5, 1.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.10 (ddd, $J = 1.3, 3.1, 10.3$ Hz, 1H), 5.18 (ddd, $J = 1.7, 3.5, 17.2$ Hz, 1H), 5.81 (ddt, $J = 10.5, 17.2, 5.5$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.36-7.53 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例146]

6-エチル-5-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物146)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例123の工程2で得られる3-

[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロパノール (164 mg, 0.456 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (142 mg, 3.54 mmol) および 2-ブロモエチルメチルエーテル (0.282 mL, 3.00 mmol) を用いて、4-エチルー3-[3-(2-メトキシエトキシ) プロピル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (113 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-エチルー3-[3-(2-メトキシエトキシ) プロピル]-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (111 mg, 0.264 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物146 (92.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.35-3.46 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.37-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 329 (M-H).

[実施例147]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル]-6-エチルー4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物147)

(工程1) 実施例144の工程1で得られた3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチルー1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (71.1 mg, 0.184 mmol) をアセトニトリル (4 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (56.4 mg, 0.481 mmol) および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、3-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] エトキシ} プロパン-1, 2-ジオール (72.6 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.95 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.64-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] エトキシ} プロパ

ン-1, 2-ジオール (72.5 mg, 0.172 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 1 4 7 (51.6 mg, 90%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.20-3.58 (m, 6H), 3.62-3.73 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 331 (M-H).

[実施例 1 4 8]

5-[3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) プロピル]-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 4 8)

(工程 1) 実施例 1 4 5 の工程 1 で得られた 3-(3-アリルオキシプロピル)-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (65.2 mg, 0.163 mmol) をアセトニトリル (4 mL) および水 (1 mL) に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (58.4 mg, 0.499 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムの tert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、3-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ} プロパン-1, 2-ジオール (59.0 mg, 83%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.78 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ} プロパン-1, 2-ジオール (58.0 mg, 0.133 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 1 4 8 (42.3 mg, 92%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.63 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.20-3.76 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 345 (M-H).

[実施例 1 4 9]

6-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル]-4-(3-メチルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 4 9)

実施例 1 1 8 と同様にして、実施例 1 3 9 で得られた化合物 1 3 9 (410 mg, 1.2 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、1-{4, 6-ビス (メトキシカルボニルオキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル]-3-(3-

メチルフェニル) フェニル}エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 5.5 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、4-エチル-1, 5-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -3-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル]-2-(3-メチルフェニル) ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 149 (180 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.77-2.62 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 6H), 4.53 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 345 (M-H).

[実施例 150]

2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物 150)

(工程 1) 2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (300 mg, 1.0 mmol) をクロロホルム (9.0 mL) に溶解し、 -30°C で攪拌しながら、ヨウ素 (260 mg, 1.0 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (440 mg, 1.0 mmol) を順次加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、さらに2時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、2-エチル-6-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (230 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 425 (M+H) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-6-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (210 mg, 0.49 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (110 mg, 0.72 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (39 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (480 mg, 1.5 mmol)、ジメトキシエタン (4.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-(3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (170 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 405 (M+H) $^+$.

(工程 3) 実施例 141 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-3, 5

ービス(メトキシメトキシ)ー6ー(3ーメトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (170 mg, 0.42 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いて、3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーエチルー6ー(3ーメトキシフェニル)フェニル酢酸を得た。得られた化合物から、2ーメトキシーNーメチルエチルアミン (0.1 mL, 0.93 mmol)、1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩 (170 mg, 0.89 mmol) および1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (130 mg, 0.85 mmol) を用いて、2ー[2ーエチルー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ー(3ーメトキシフェニル)フェニル]ーNー(2ーメトキシエチル)ーNーメチルアセトアミド (93 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.77 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 3.57-3.17 (m, 15H), 3.75 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.86-6.78 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程4) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られる2ー[2ーエチルー3, 5ービス(メトキシメトキシ)ー6ー(3ーメトキシフェニル)フェニル]ーNー(2ーメトキシエチル)ーNーメチルアセトアミド (93 mg, 0.19 mmol) から、4mol/L塩化水素の1, 4ージオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物150 (55 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.82 (s, 1.5H), 2.95 (s, 1.5H), 3.23-3.51 (m, 9H), 3.78 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.30 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例151]

6ーイソプロピルー5ー(2ーメトキシエチル)ー4ーフェニルベンゼンー1, 3ージオール (化合物151)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例92の工程5で得られた1ー[2ー(2ーメトキシエチル)ー4, 6ービス(メトキシメトキシ)ー3ーフェニルフェニル]エタノン (0.10 g, 0.27 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解し、溶液を4°Cまで冷却した後、0.5mol/LTebbe試薬 (μ -クロロー μ -メチレン [ビス(シクロペンタジエニル)チタニウム]ジメチルアルミニウム)のトルエン溶液 (0.65 mL, 0.33 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら0.5時間攪拌した。反応混合物にさらに0.5mol/LTebbe試薬のトルエン溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加えて希釈し、0.1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) を加えて分液した。有機層を0.1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4) にて精製し、4ーイソプロピルー3ー(2ーメトキシエチル)ー1, 5ービス(メトキシメトキシ)ー2ーフェニルベンゼン (87 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.55-2.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.86 (br.s, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.19 (s,

2H), 5.31 (br.s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 373 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 4-イソプロピル-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (82 mg, 0.22 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% wet., 70 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧した。得られた残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解し、4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、さらに結晶化 (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9) することにより、化合物 151 (39 mg, 62%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.69 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 287 (M+H)⁺.

元素分析 (C₁₈H₂₂O₃ · 0.1H₂O) として

実測値 (%) C:74.99, H:7.82, N:0

計算値 (%) C:75.02, H:7.76, N:0

[実施例 152]

3-(2-メトキシエトキシ)エチル-2-フェニル-5-(スルファモイルオキシ)フェノール (化合物 152)

実施例 136 の工程 1 で得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-1-[(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)]-2-フェニルベンゼン (0.080 g, 0.28 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、塩化スルファモイル (64 g, 0.56 mmol) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、化合物 152 (3.6 mg, 3.5%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 6H), 4.88 (br s, 1H), 5.34 (br s, 2H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 366 (M-H)⁻.

[実施例 153]

4-(3-{5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル}フェニル)ブタン-2-オン (化合物 153)

(工程 1) 実施例 62 の工程 1 と同様にして、2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (1.5 g, 5.0 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (230 mg, 6.1 mmol) およびジエチルエーテル (30 mL) を用いて、2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (1.3 g, 96%) を得た。

(工程 2) 実施例 6 4 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-〔2-エチルー 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル〕エタノール (1.0 g, 3.7 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (310 mg, 7.8 mmol)、2-ブロモメトキシエチル (1.1 mL, 12 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (70 mL) を用いて、2-エチルー 1-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (510 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.66-3.54 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 329 ($M+H$) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 3 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-エチルー 1-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (510 mg, 1.6 mmol) から、クロロホルム (15 mL)、ヨウ素 (400 mg, 1.6 mmol) および [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (680 mg, 1.6 mmol) を用いて、2-エチルー 6-ヨード-1-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (440 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.81 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 455 ($M+H$) $^+$.

(工程 4) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-エチルー 6-ヨード-1-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (440 mg, 0.98 mmol) から、3-ホルミルフェニルボロン酸 (220 mg, 1.5 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (1.0 g, 3.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3-{5-エチルー 6-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル}ベンズアルデヒド (320 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 10.0 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 433 ($M+H$) $^+$.

(工程 5) 実施例 2 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-{5-エチルー 6-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル}ベンズアルデヒド (320 mg, 0.73 mmol) から、(アセチルメチレン)トリフェニルホスホラン (350 mg, 1.1 mmol)、トルエン (10 mL)、を用いて、4-(3-{5-エチルー 6-〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル}フェニル)ブター 3-エン-2-オン (320 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H),

2.66-2.78 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.56-7.24 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 473 ($M+H$)⁺.

(工程 6) 実施例 6 7 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 4- (3- {5-エチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル} フェニル) ブター 3-エン-2-オン (320 mg, 0.68 mmol) から、10% パラジウム炭素 (100 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、水素加圧下 (0.3MPa)、室温で30分間処理し、4- (3- {5-エチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル} フェニル) ブタン-2-オン (260 mg, 81%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.69-2.80 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H).

(工程 7) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4- (3- {5-エチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル} フェニル) ブタン-2-オン (260 mg, 0.54 mmol) から、メタノール (5.0 mL) および4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 1 5 3 (190 mg, 90%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.72-2.82 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 385 ($M-H$)⁻.

[実施例 1 5 4]

6-エチル-4- [3- (3-ヒドロキシブチル) フェニル] -5- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 1 5 4)

(工程 1) 実施例 1 5 3 の工程 6 において、副生成物として 4-エチル-2- [3- (3-ヒドロキシブチル) フェニル] -3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (50 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-2- [3- (3-ヒドロキシブチル) フェニル] -3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 1 5 4 (35 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 387 (M-H).

[実施例 155]

2-[2-(2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エトキシ]アセトアミド (化合物 155)

(工程 1) 実施例 144 の工程 1 で得られる 3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチルー1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (405 mg, 1.05 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (719 mg, 3.36 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、2-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ}エタナール (522 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66-2.88 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.68-3.75 (2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H), 9.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ}エタナール (326 mg, 0.840 mmol) をtert-ブチルアルコール (5 mL) と水 (4 mL) の混合溶媒に溶解し、2-メチルー2-ブテン (2.00 mL, 18.9 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (400 mg, 4.42 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム (400 mg, 3.33 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水および1mol/L塩酸を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ酢酸 (494 mg, 100%) を得た。

(工程 3) 上記で得られた 2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ酢酸 (125 mg, 0.309 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (0.900 mL, 6.30 mmol) および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシアセトアミド

(52.1 mg, 42%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシアセトアミド(50.0 mg, 0.124 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物155(12.7 mg, 32%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 316 (M+H)⁺.

[実施例156]

2-[2-(2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エトキシ]-N-メチルアセトアミド(化合物156)

(工程1) 実施例155の工程3と同様にして、実施例155の工程2で得られた2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ酢酸(125 mg, 0.309 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(108 mg, 0.800 mmol)、40%メチルアミンのメタノール溶液(0.100 mL, 1.00 mmol)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(207 mg, 1.08 mmol)を用いて、2-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ}-N-メチルアセトアミド(64.0 mg, 50%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.65-2.83 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.26 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-{2-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エトキシ}-N-メチルアセトアミド(60.0 mg, 0.144 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物156(49.4 mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 7H), 3.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 330 (M+H)⁺.

[実施例 157]

2- [2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エトキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 157)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 155 の工程 2 で得られた 2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ} 酢酸 (125 mg, 0.309 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、50% ジメチルアミンの水溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ}-N, N-ジメチルアセトアミド (58.4 mg, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.43 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ}-N, N-ジメチルアセトアミド (55.0 mg, 0.127 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 157 (32.6 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72-7.80 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 344 ($M+H$) $^+$.

[実施例 158]

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ] アセトアミド (化合物 158)

(工程 1) 実施例 155 の工程 1 と同様にして、実施例 145 の工程 1 で得られる 3- (3-アリルオキシプロピル) -4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (352 mg, 0.878 mmol) から、2.5% 四酸化オスミウムの *tert*-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (732 mg, 3.42 mmol) を用いて、2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタナール (434 mg, 100%) を得た。

(工程 2) 実施例 155 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタナール (272 mg, 0.677 mmol) から、2-メチル-2-ブテン (2.00 mL, 18.9 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (400 mg, 4.42 mmol) およびりん酸二水素ナトリウム (400 mg, 3.33 mmol) を用いて、3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ酢酸 (463 mg, 100%) を得た。

(工程 3) 実施例 1 5 5 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (0.900 mL, 6.30 mmol) および 1- [3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ} アセトアミド (16.9 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程 4) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ} アセトアミド (15.0 mg, 0.0359 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 1 5 8 (6.0 mg, 51%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.30-2.70 (m, 4H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 328 (M-H).

[実施例 1 5 9]

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ]-N-メチルアセトアミド (化合物 1 5 9)

(工程 1) 実施例 1 5 5 の工程 3 と同様にして、実施例 1 5 8 の工程 2 で得られた 3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ}-N-メチルアセトアミド (60.1 mg, 51%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.27 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.15 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル] プロポキシ}-N-メチルアセトアミド (58.0 mg, 0.134 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 1 5 9 (20.7 mg, 45%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m,

2H), 2.40-2.70 (m, 4H), 2.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.29 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 344 ($M+H$)⁺.

[実施例 160]

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ] -N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 160)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 158 の工程 2 で得られた 3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、50% ジメチルアミン 水溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド (60.2 mg, 49%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド (58.0 mg, 0.130 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 160 (28.6 mg, 62%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.50-1.68 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 358 ($M+H$)⁺.

[実施例 161]

6-エチル-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 161)

(工程 1) 実施例 155 の工程 1 で得られた 2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (104 mg, 0.269 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (32.5 mg, 0.859 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (55.4 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.65-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (54.0 mg, 0.138 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 161 (46.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66-2.80 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 303 ($M+H$) $^+$.

[実施例162]

6-エチル-5- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロピル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物162)

(工程1) 実施例158の工程1で得られた2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (99.4 mg, 0.247 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (40.0 mg, 1.06 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (44.8 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (43.0 mg, 0.106 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 162 (32.1 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 317 ($M+H$) $^+$.

[実施例163]

5- {3- [ビス (ヒドロキシメチル) メトキシ] プロピル} -6-エチル-4-フ

エニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 163)

(工程 1) 実施例 123 の工程 2 で得られる 3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (3.18 g, 8.82 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解した。得られた溶液にトリフェニルホスフィン (3.54 g, 13.5 mmol)、イミダゾール (1.96 g, 28.8 mmol) に溶解し、ヨウ素 (3.81 g, 15.0 mmol) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、4-エチル-3-(3-ヨードプロピル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (3.65 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程 2) *cis*-1, 3-o-ベンジリデングリセロール (1.15 g, 6.40 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (252 mg, 6.30 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に上記で得られた 4-エチル-3-(3-ヨードプロピル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (1.33 g, 2.82 mmol) を加えて、40°C で 8 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニル-3-[3-(2-フェニル-1, 3-ジオキサネ-5-イルオキシ) プロピル] ベンゼン (723 mg, 49%) および 3-アリル-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン (484 mg, 50%) を得た。

4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニル-3-[3-(2-フェニル-1, 3-ジオキサネ-5-イルオキシ) プロピル] ベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.70 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.18-7.52 (m, 10H).

3-アリル-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.15 (ddd, $J = 1.8, 1.8, 5.6$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.70 (dq, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.90 (dq, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.73

(ddt, $J = 10.2, 17.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニル-3-[3-(2-フェニル-1, 3-ジオキサソ-5-イルオキシ)プロピル]ベンゼン(705 mg, 1.35 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(35.5 mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1, 3-ジオール(620 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.67 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1, 3-ジオール(620 mg, 1.43 mmol)から、エタノール(25 mL)および濃塩酸(0.5 mL)を用いて、化合物163(384 mg, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.63 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.10-3.65 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例164]

6-エチル-5-{3-[3-(2-オキソピロリドン-1-イル)プロポキシ]プロピル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物164)

(工程1) 1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソピロリドン(136 mg, 0.949 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(64.7 mg, 1.62 mmol)を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に実施例163の工程1で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ヨードプロピル)-2-フェニル-4-エチルベンゼン(107 mg, 0.227 mmol)を加えて、室温で48時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1)にて精製し、4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{3-[3-(2-オキソピロリドン-1-イル)プロポキシ]プロピル}-2-フェニルベンゼン(38.6 mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.00 (tt, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{3-[3-(2-オキソピロリドン-1-イル)プロポキシ]プロピル}-2-フェニルベンゼン (37.6 mg, 0.0774 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 164 (25.2 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.10-3.50 (m, 8H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 165]

1-{2, 4-ジヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル}エタノン (化合物 165)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 137 の工程 4 で得られた 1-{3-ブromo-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル}エタノン (630 mg, 1.5 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (500 mg, 2.3 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (200 mg, 0.25 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g, 4.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (2.0 mL) から、1-{4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル}エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (7.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (7.0 mL) を用いて、化合物 165 (420 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.66 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.37-3.52 (m, 6H), 5.20 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.78 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.93 (ddd, $J = 7.4, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 11.9 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 166]

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 166)

実施例 118 と同様にして、実施例 165 で得られた化合物 165 (320 mg, 0.92 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、1-{3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4, 6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)フェニル}エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 5.5 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)ベンゼンを

得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 166 (72 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.73-2.55 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 167]

2-[3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロポキシ]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (化合物 167)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 158 の工程 2 で得られた 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ酢酸 (92.1 mg, 0.220 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (150 mg, 1.11 mmol)、2-アミノエタノール (0.0500 mL, 0.828 mmol) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (210 mg, 1.10 mmol) を用いて、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (65.0 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.52-1.68 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.43 (dt, $J = 4.6, 5.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.70-3.763 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (64.0 mg, 0.139 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 167 (26.7 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.00-3.50 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 168]

2-[3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロポキシ]-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (化合物 168)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 158 の工程 2 で得られる 3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロポキシ酢酸 (92.1 mg, 0.220 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (150 mg, 1.11 mmol)、2-メトキシエチルアミン (0.0500 mL, 0.575 mmol) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (210 mg, 1.10 mmol) を用いて、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (化合物 168) を得た。

キシ) - 6-フェニルフェニル] プロポキシ} - N - (2-メトキシエチル) アセトアミド (75.0 mg, 72%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.54 (m, 6H), 3.75 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド(74.0 mg, 0.156 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物168(46.3 mg, 77%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 388 (M+H)⁺.

[実施例169]

6-エチルー4-フェニルー5-(3, 5, 6-トリヒドロキシヘキシル)ベンゼン-1, 3-ジオール(化合物169:化合物170のジアステレオマー)

(工程1) 実施例123の工程2で得られる3-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパノール(394 mg, 1.09 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、二クロム酸ピリジニウム(806 mg, 2.14 mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1~4/1)にて精製し、3-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパノール(270 mg, 69%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 9.50 (t, J = 1.4 Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた3-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパノール(267 mg, 0.745 mmol)をエタノール(15 mL)に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、1.0mol/L臭化アリルマグネシウムのエーテル溶液(2.00 mL, 2.00 mmol)を加えて、同温度で4時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルー6-フェニルフェニル]ヘキサ

－５－エン－３－オール (177 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.38-2.65 (m, 2H), 2.69 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.44-5.72 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 1-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕ヘキサ-5-エン-3-オール (175 mg, 0.437 mmol) をアセトニトリル (6 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (100 mg, 0.855 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0004 mmol) を加えて、同温度で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、お互いにジアステレオマーの関係にある 1-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕ヘキサ-3, 5, 6-トリオール (トリオール A: 63.7 mg, 34% およびトリオール B: 27.2 mg, 14%) を得た。

トリオール A

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.30-3.85 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

トリオール B

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.95 (br s, 2H), 2.36-2.76 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.55 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 4) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られたトリオール A (50.6 mg, 0.116 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 169 (33.9 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.38-1.60 (m, 2H), 2.28-2.60 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 170]

6-エチル-4-フェニル-5-(3, 5, 6-トリヒドロキシヘキシル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 170: 化合物 169 のジアステレオマー)

実施例 25 の工程 2 と同様にして、実施例 169 の工程 3 で得られたトリオール B (27.0 mg, 0.0621 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 170 (16.9 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10-1.34 (m, 4H), 2.27-2.60 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.30-3.70 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 171]

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 171)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 153 の工程 1 で得られる 2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (500 mg, 1.9 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (150 mg, 3.8 mmol)、ヨウ化メチル (0.2 mL, 3.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を用いて、2-エチル-1-(2-メトキシエチル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (490 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 13 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-1-(2-メトキシエチル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (490 mg, 1.7 mmol) から、クロロホルム (15 mL)、ヨウ素 (430 mg, 1.7 mmol) および [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (730 mg, 1.7 mmol) を用いて、4-エチル-2-ヨード-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (350 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.81 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-2-ヨード-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (120 mg, 0.29 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (100 mg, 0.45 mmol)、ビス(トリ- σ -トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (280 g, 0.87 mmol)、4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2-メトキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 171 (70 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.60-2.77 (m, 4H),

3.15 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 288 (M+H)⁺.

[実施例 172]

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 172)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (9.8 g, 33 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (6.5 g, 37 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (130 mL) を用いて、6-ブロモ-2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (12 g, 97%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 376, 378 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 6-ブロモ-2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (4.1 g, 11 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (3.0 g, 14 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (860 mg, 1.1 mmol)、炭酸セシウム (11 g, 34 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (80 mL) および水 (20 mL) を用いて、2-エチル-6-(3-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.9 g, 91%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 7.78, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 7.7, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 391 (M+H)⁺.

(工程 3) 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-6-(3-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.9 g, 10 mmol) から、クロロメチルメチルエーテル (3.0 mL, 40 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (7.0 mL, 41 mmol) およびジクロロメタン (80 mL) を用いて、2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチル (3.3 g, 77%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.63 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 435 (M+H)⁺.

(工程 4) 実施例 62 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]フェニル酢

酸メチル (3.3 g, 7.6 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (0.5 g, 13 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を用いて、2- {2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] フェニル} エタノール (3.1 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2- {2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] フェニル} エタノール (130 mg, 0.32 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物172 (70 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 ($J = 7.2$ Hz, 3H), 2.61-2.75 (m, 4H), 3.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 273 (M-H).

[実施例173]

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチルー4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物173)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例153の工程1で得られる2- [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] エタノール (4.5 g, 6.8 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (2.7 g, 68 mmol)、アリルブロマイド (5.8 mL, 67 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (90 mL) を用いて、1- (2-アリルオキシエチル) -2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (4.2 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.00 (dt, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (dq, $J = 10.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (dq, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.93 (ddt, $J = 17.2, 10.8, 5.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1- (2-アリルオキシエチル) -2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (4.2 g, 14 mmol) から、N-ブromoコハク酸イミド (2.6 g, 15 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) を用いて、3- (2-アリルオキシエチル) -2-ブromo-4-エチルー1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (5.0 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.68 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.02 (dt, $J = 5.8, 1.5$ Hz, 2H), 5.17-5.19 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.26 (dq,

$J = 17.2, 1.5 \text{ Hz, 1H}$), $5.93 \text{ (ddt, } J = 17.2, 10.5, 5.8 \text{ Hz, 1H)}$, 6.87 (s, 1H) .

(工程3) 上記で得られた3-(2-アリロキシエチル)-2-ブロモ-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(5.0 g, 13 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)と水(10 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で攪拌しながら、N-メチルモルホリンN-オキシド(1.9 g, 16 mmol)および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブタノール溶液(1 mL)を加えて、終夜攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてさらに2時間攪拌し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3-{2-[6-ブロモ-2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エトキシ}プロパン-1, 2-ジオールを得た。得られた化合物をN, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン(6.4 mL, 52 mmol)およびp-トルエンスルホン酸・2水和物(0.12 g, 0.63 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1)にて精製し、2-ブロモ-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(5.6 g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.4 \text{ Hz, 3H}$), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.4 \text{ Hz, 2H}$), 3.17 (t, $J = 7.9 \text{ Hz, 2H}$), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.73 (dd, $J = 8.2, 6.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.06 (dd, $J = 8.2, 6.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.28 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 480, 482 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

(工程4) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた2-ブロモ-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(2.0 g, 4.4 mmol)から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.0 g, 4.6 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.2 g, 0.25 mmol)、炭酸セシウム(4.2 g, 13 mmol)および2-ジメトキシメタン(30 mL)、水(5.0 mL)を用いて、3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(1.8 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3 \text{ Hz, 3H}$), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.67 (q, $J = 7.3 \text{ Hz, 2H}$), 2.75 (t, $J = 7.0 \text{ Hz, 2H}$), 3.35-3.18 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.98 (t, $J = 6.6 \text{ Hz, 2H}$), 4.18 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.80-6.72 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.23 (m, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(0.95 g, 2.0 mmol)から、メタノール(7.0 mL)および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(7.0 mL)を用いて、化合物173(0.50 g, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.67-2.53 (m, 4H), 3.44-3.12 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 174]

6-エチル-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 174)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 153 の工程 1 で得られる 2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (2.5 g, 9.2 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.0 g, 25 mmol)、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (2.9 mL, 19 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49-1.83 (m, 6H), 2.63 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ESI-MS 416 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 5.3 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (1.0 g, 5.6 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2-ブromo-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49-1.86 (m, 6H), 2.72 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-ブromo-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (1.3 g, 2.6 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (700 mg, 3.2 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (100 mg, 0.13 mmol)、炭酸セシウム (2.0 g, 6.2 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (3.0 mL) を用いて、4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニル-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (10 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 174 (420 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.49-2.56 (m, 4H), 3.16-3.38 (m, 6H), 4.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.52-6.47 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz), 8.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 175]

6-エチルー5-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 175)

(工程1) 実施例 144の工程1で得られる3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチルー1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (200 mg, 0.518 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、1.0mol/L ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (6.00 mL, 6.00 mmol) を加えて、同温度で10時間攪拌した。反応混合物に4.0mol/L水酸化リチウム水溶液 (5.00 mL, 20.0 mmol) および35% 過酸化水素水 (5.0 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-エチルー3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (146 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.68 (tt, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H), 1.64-2.78 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例 25の工程2と同様にして、上記で得られた4-エチルー3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (91.5 mg, 0.226 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1mL) を用いて、化合物 175 (42.7 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.67 (tt, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 2H), 2.360-2.76 (m, 4H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 339 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 176]

6-エチルー5-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 176)

(工程1) 実施例 64の工程1と同様にして、実施例 175の工程1で得られた4-エチルー3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (53.5 mg, 0.132 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (59.8 mg, 1.50 mmol) およびヨウ化メチル (0.0810 mL, 1.30 mmol) を用いて、4-エチルー3-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-1,

5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (28.4 mg, 51%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (tt, J = 5.9, 6.4 Hz, 2H), 2.64-2.80 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.018-3.38 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-エチル-3-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (28.4 mg, 0.0679 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて2回精製し、化合物176 (19.5 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (tt, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.60-2.76 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 6H), 4.51 (br s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 353 (M+Na)⁺.

[実施例177]

6-エチル-4-フェニル-5-(2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物177: 化合物178のジアステレオマー)

(工程1) 実施例83の工程1で得られた2-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] エタノール (187 mg, 0.540 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (549 mg, 1.46 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] エタノール (139 mg, 75%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 9.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] エタノール (135 mg, 0.393 mmol) をエーテル (10 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、1.0mol/L臭化アリルマグネシウムのエーテル溶液 (1.00 mL, 1.00 mmol) を加えて、同温度で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] ペンター4-エン-2-オール (134 mg, 88%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.39 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.60 (m,

1H), 4.95 (s, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.40-5.58 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた1-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンタ-4-エン-2-オール(133 mg, 0.344 mmol)をアセトニトリル(6 mL)と水(2 mL)の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド(101 mg, 0.861 mmol)および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液(0.0500 mL, 0.0004 mmol)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル/メタノール=50/50/1)にて精製し、お互いにジアステレオマーの関係にある1-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンタ-2, 4, 5-トリオール(トリオールA: 101 mg, 70% およびトリオールB: 111 mg, 77%)を得た。

トリオールA

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

トリオールB

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.95 (br s, 1H), 2.65-2.90 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.68-3.86 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られたトリオールA(98.0 mg, 0.233 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.1 mL)を用いて、化合物177(67.6 mg, 87%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00-3.46 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

[実施例178]

6-エチル-4-フェニル-5-(2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル)ベンゼン-1, 3-ジオール(化合物178: 化合物177のジアステレオマー)

実施例25の工程2と同様にして、実施例177の工程3で得られたトリオールB(109 mg, 0.260 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.1 mL)を用いて、化合物178(60.3 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.15-1.42 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 3.20-4.00 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 355 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 179]

6-エチル-5-{2-[2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロポキシ]エチル}-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 179)

(工程 1) 2-エチル-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (1.70 g, 8.09 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (6.43 g, 46.5 mmol) および臭化ベンジル (4.00 mL, 33.6 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.08 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H).

(工程 2) 上記で得られた 3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.06 g, 5.28 mmol) を N,N -ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、 N -ブromoコハク酸イミド (1.12 g, 6.29 mmol) を加えて、同温度で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3,5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.39 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 10H).

(工程 3) 上記で得られた 3,5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.38 g, 5.07 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、フェニルボロン酸 (888 mg, 7.28 mmol)、炭酸セシウム (4.92 g, 15.1 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (232 mg, 0.296 mmol) を加えて、加熱還流下で 10 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、濾過した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (1.98 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 13H).

(工程 4) 上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (1.96 g, 4.20 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (214 mg, 5.63 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 9/1 ~ 4/1 ~ 2/1) にて精製し 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (1.74 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.54-3.68 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.35-7.55 (m, 9H).

(工程 5) 上記で得られた 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (100 mg, 0.228 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、アリルグリシジルエーテル (0.0271 mL, 0.228 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.0100 mL, 0.0794 mmol) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、3-アリルオキシ-1- {2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} プロパン-2-オール (44.6 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 6H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.97 (ddd, $J = 1.3, 1.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.12-5.32 (m, 2H), 5.88 (ddt, $J = 10.4, 17.3, 5.6$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.27-7.45 (m, 9H).

(工程 6) 上記で得られた 3-アリルオキシ-1- {2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} プロパン-2-オール (35.2 mg, 0.0637 mmol) を 1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (1 mL) に溶解し、2.5% 四酸化オスミウムの *tert*-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.004 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (124 mg, 0.581 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (4 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (52.4 mg, 1.39 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し、1- {2- [3,

5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - 3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロパン-2-オール (20.1 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 3.10-3.85 (m, 11H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 13H).

(工程 7) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1- {2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - 3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロパン-2-オール (20.1 mg, 0.0361 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 179 (13.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.56-2.72 (m, 4H), 3.13-3.75 (m, 11H), 6.29 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 377 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 180]

6-エチル-4-フェニル-5- (2, 3, 4-トリヒドロキシブチル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 180)

(工程 1) 実施例 177 の工程 1 で得られる 2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] エタノール (195 mg, 0.566 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、0.99 mol/L 臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.50 mL, 2.48 mmol) を加えて、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] ブター-3-エン-2-オール (114 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.36 (br d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.86-5.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.63 (ddd, $J = 5.7, 10.1, 17.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程 2) 上記で得られた 1- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] ブター-3-エン-2-オール (111 mg, 0.298 mmol) をアセトニトリル (6 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解した。得られた溶液に N -メチルモルホリン- N -オキシド (85.4 mg, 0.729 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウム $tert$ -ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を加えて、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル)

にて精製し、4-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブタン-1, 2, 3-トリオール (109 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.72-2.86 (m, 4H), 3.20-3.65 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ブタン-1, 2, 3-トリオール (109 mg, 0.269 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、化合物180 (59.5 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.36-3.54 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例181]

6-エチルー4-フェニルー5-(3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物181)

(工程1) 実施例180の工程1と同様にして、実施例169の工程1で得られる3-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパナール (200 mg, 0.559 mmol) から、0.99 mol/L臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.00 mL, 2.97 mmol) を用いて、5-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンター1-エン-3-オール (164 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (br s, 1H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.46-1.64 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.75-3.88 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.96 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.05 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.55 (ddd, $J = 5.9, 10.4, 17.2$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27-7.43 (m, 3H).

(工程2) 実施例180の工程2と同様にして、上記で得られた5-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンター1-エン-3-オール (162 mg, 0.420 mmol) から、N-メチルモルホリン-N-オキシド (99.9 mg, 0.853 mmol) および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を用いて、5-[2-エチルー3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンタン-1, 2, 3-トリオールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.40-2.76 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.60 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られる 5-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ペンタン-1, 2, 3-トリオール (135 mg, 0.320 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、化合物 181 (81.9 mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30-1.70 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 3H), 3.15-3.56 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

[実施例 182]

6-エチル-5-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 182)

(工程 1) 実施例 163 の工程 2 で得られた 3-アリル-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンゼン (149 mg, 0.435 mmol) をアセトニトリル (5 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (140 mg, 1.20 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムの tert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を加えて、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパン-1, 2-ジオール (116 mg, 71%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.16-3.42 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパン-1, 2-ジオール (114 mg, 0.303 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 182 (86.6 mg, 99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.01 (dd, J = 7.8, 11.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 3.3, 11.3 Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 287 (M-H)⁻.

[実施例 183]

6-エチル-4-フェニル-5-{2-[3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン-2-イルオキシ]}エチル}ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 183)

(工程 1) 実施例 179 の工程 4 で得られた 2-(3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール (85.3 mg, 0.194 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)トリクロロアセトイミダート (83.0 mg, 0.121 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.030 mL, 0.238 mmol) を加えて、40°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をを分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-2-フェニル-3-{2-[3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン-2-イルオキシ]エチル}フェニルベンゼン (17.9 mg, 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.65-2.90 (m, 4H), 3.65-4.04 (m, 8H), 4.30-5.05 (m, 13H), 6.45-6.60 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 35H).

(工程 2) 上記で得られる 1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-2-フェニル-3-{2-[3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン-2-イルオキシ]エチル}フェニルベンゼン (20.0 mg, 0.205 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (10.2 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 26 時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 183 (3.2 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.20-3.85 (m, 8H), 4.80-5.00 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 184]

2-{3-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル (化合物 184)

(工程 1) マロン酸ジエチル (0.100 mL, 0.659 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を -78°C まで冷却した後、2.0 mol/L リチウムジイソプロピルアミドのヘプタン溶液 (0.350 mL, 0.70 mmol) および実施例 169 の工程 1 で得られる 3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパナール (134 mg, 0.374 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をを分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル (98.9 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.30-2.80 (m, 2H), 2.68 (q, $J = 7.4$

Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-〔3-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕-1-ヒドロキシプロピル〕プロパン二酸ジエチル (23.5 mg, 0.0453 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物184 (9.1 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例185]

6-エチル-5-〔3, 5-ジヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ペンチル〕-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物185)

(工程1) 実施例184の工程1で得られた2-〔3-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕-1-ヒドロキシプロピル〕プロパン二酸ジエチル (57.3 mg, 0.110 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (20.3 mg, 0.535 mmol) を加えて、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をを分取薄層クロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、5-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕-2-(ヒドロキシメチル)ペンタン-1, 3-ジオール (5.3 mg, 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35-1.74 (m, 5H), 2.35-2.75 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた5-〔2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル〕-2-(ヒドロキシメチル)ペンタン-1, 3-ジオール (5.0 mg, 0.012 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物185 (4.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40-1.56 (m, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例186]

3-〔3-(2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)〕-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド (化合物186)

(工程1) 実施例13の工程1と同様にして、実施例87の工程3で得られる3-〔3,

5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (29.0 g, 80.5 mmol) から、クロロホルム (200 mL)、ヨウ素 (21.5 g, 84.7 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (35.7 g, 83.0 mmol) を用いて、3- [2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (32.7 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.30-7.42 (m 3H).

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3- [2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (1.5 g, 3.0 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (210 mg, 0.3 mmol) およびトリブチル (1-エトキシビニル) スズ (1.4 mL, 4.2 mmol) を加えて、90°C で 2 時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液 (50 mL) を加えて 12 時間攪拌後セライトを通して濾過し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/8で溶出) にて精製して、3- [2- (1-エトキシビニル) - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (870 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 3- [2- (1-エトキシビニル) - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (880 mg, 2.0 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解し、塩酸 (6.0 mol/L, 10 mL) を加えて、室温で半日間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、1.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加えて、60°C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、3- [2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル] プロパン酸 (550 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.35-2.29 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 299 (M^+H).

(工程 4) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3- [2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル] プロパン酸 (200 mg, 0.66 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ジエタノールアミン (150 mg, 1.4 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.70 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (110 mg, 0.70 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 186 (120 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/9$) δ (ppm): 2.36 (dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.75 (dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 187]

3- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)] -N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) プロパンアミド (化合物 187)

実施例 186 で得られた化合物 186 (60 mg, 0.16 mmol) をトリフルオロ酢酸 (6.3 mL, 0.82 mmol) に溶解し、室温で30分間攪拌した後、氷冷下でトリエチルシラン (0.039 mL, 0.26 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノールで再結晶して、化合物 187 (17 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.40-7.29 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 188]

6-エチル-4-フェニル-5- [2- (ピリジン-3-イルメトキシ) エチル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 188)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 83 の工程 1 で得られた 2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エタノール (70 mg, 0.20 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.60 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に2-ピリジルメチルブロミド (150 mg, 0.60 mmol) を加えて、室温で36時間攪拌した。反応液を水に加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニル-3- [2- (ピリジン-3-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (78 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.72 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 上記で得られた 4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フ

エニルー 3- [2- (ピリジン-3-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (78 mg, 0.18 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、塩酸 (1 mL, 6mol/L) を加えて、室温で半日間攪拌した。反応液を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開) にて精製し、化合物 188 (28 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 189]

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチルー 4- (3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 189)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 173 の工程 3 で得られた 2-ブromo-3- {2- [(2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチルー 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (180 mg, 0.39 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (90 mg, 0.60 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (350 mg, 1.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3- {2- [(2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチルー 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (3.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 189 (76 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.54-2.66 (m, 4H), 3.11-3.39 (m, 6H), 3.53 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.66-6.79 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 361 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 190]

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチルー 4- [3- (ピリジン-2-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 190)

実施例 173 の工程 4 で得られた 3- {2- [(2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチルー 2- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) および 2-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで

乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査にメタノール (1.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 190 (15 mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.13-3.32 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 438 (M-H) $^-$.

[実施例 191]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(ピリジン-3-イルメチルオキシ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 191)

実施例 190と同様にして、実施例 173の工程4で得られた3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、3-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-[3-(ピリジン-3-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 191 (20 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.14-3.47 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.91 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 439 (M+H) $^+$.

[実施例 192]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(ピリジン-4-イルメチルオキシ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 192)

実施例 190と同様にして、実施例 173の工程4で得られた3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、4-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、3-

{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-[3-(ピリジン-4-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物192 (25 mg, 60%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 3.15-3.40 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H); APCI-MS (m/z): 440 (M+H)⁺.

[実施例193]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル]-6-エチル-4-[3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物193)

実施例190と同様にして、実施例173の工程4で得られた3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、4-(クロロメチル)-2-メチル-1, 3-チアゾール (25 mg, 0.14 mmol)、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (20 mg, 0.5 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-[3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物193 (30 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 4H), 3.15-3.49 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 6.95 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 458 (M-H)⁻.

[実施例194]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル]-6-エチル-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物194)

実施例190と同様にして、実施例173の工程4で得られた3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロピラン (0.03 mL, 0.20 mmol)、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (20 mg, 0.5 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-1, 5-ビス (メ

トキシメトキシ) - 2 - { 3 - [2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エトキシ] フェニル} ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 194 (7 mg, 16%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.49-2.63 (m, 4H), 3.07-3.39 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.64-6.68 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 7.8, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 391 (M-H)⁻.

[実施例 195]

5 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 6 - エチル - 4 - [3 - (2-モルホリノエトキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 195)

実施例 173 の工程 4 で得られた 3 - { 2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 4 - エチル - 2 - (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、N-(ヒドロキシエチル) モルホリン (0.01 mL, 0.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (30 mg, 0.12 mmol) および 40w/v% アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液を順次加えて、室温で 112 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/4 ~ 1/1) にて精製し、3 - { 2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 4 - エチル - 2 - [3 - (2-モルホリノエトキシ) フェニル] - 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/50 ~ 1/10) にて精製し、化合物 195 (16 mg, 36%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.59-2.71 (m, 8H), 2.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19-3.45 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 4.16 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 462 (M+H)⁺.

[実施例 196]

5 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 6 - エチル - 4 - { 3 - [2 - (2-オキソピロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 196)

実施例 195 と同様にして、実施例 173 の工程 4 で得られた 3 - { 2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 4 - エチル - 2 - (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、N-(ヒドロキシエチル) ピロリドン (0.02 mL, 0.18 mmol)、

トリフェニルホスフィン (30 mg, 0.12 mmol)、40w/v%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液およびトルエン (3.0 mL) を用いて、3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {3- [2- (2-オキソピロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 196 (33 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.19-3.44 (m, 6H), 3.56-3.67 (m, 5H), 4.14 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 7.9, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 197]

4- (3-アミノフェニル) -5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 197)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 173 の工程 2 で得られる 3- (2-アリルオキシエチル) -2-ブromo-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (1.1 g, 2.3 mmol) から、3-アミノフェニルボロン酸 (430 mg, 2.8 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (150 mg, 0.19 mmol)、炭酸セシウム (2.1 g, 6.5 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3- (2-アリルオキシエチル) -2- (3-アミノフェニル) -4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (960 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.65-6.53 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.15 (m, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3- (2-アリルオキシエチル) -2- (3-アミノフェニル) -4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (60 mg, 0.13 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 197 (32 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.17-3.42 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.65 (ddd, $J = 7.5, 2.5, 1.0$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 198]

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)] -N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (化合物 198)

(工程 1) 実施例 5 2 の工程 2 で得られる 2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (650 mg, 1.7 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、10mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えて、60°C で 5 時間攪拌した。反応液を 1.0mol/L 塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸 (540 mg, 87%) を得た。

APCI-MS (m/z): 361 (M+H)⁺.

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸 (86 mg, 0.27 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ジエタノールアミン (75 mg, 0.70 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (63 mg, 0.33 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.33 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、2-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (56 mg, 51%) を得た。

APCI-MS (m/z): 448 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られる 2-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (78 mg, 0.18 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素 (1 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1.0mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物 198 (22 mg, 13%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.53 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.41-3.21 (m, 8H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 358 (M-H)⁺.

[実施例 199]

6-エチルー 5-[2, 5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル) ペンチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 199).

(工程 1) 実施例 5 2 の工程 2 で得られた 2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (19 mg, 0.050 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、臭化アリルマグネシウム (0.20 mL, 1.0mol/L) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1.0mol/L) で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘ

キサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ヘプター-1, 6-ジエン-4-オール (32 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.01-1.97 (m, 4H), 2.84 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.98-4.89 (s, 6H), 5.24 (s, 2H), 5.60-5.40 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた4-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ヘプター-1, 6-ジエン-4-オール (32 mg, 0.75 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (0.20 mL, 1.0 mol/L) を -78°C で加えて、ゆっくり室温まで昇温し、6時間攪拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1.2 mL) および過酸化水素水 (1.2 mL) を加えて同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、4-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ヘプタン-1, 4, 7-トリオール (13 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 4H), 2.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 9H), 4.93 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程3) 上記で得られる4-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]ヘプタン-1, 4, 7-トリオール (50 mg, 0.11 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を入れ、室温で2時間攪拌した。反応液を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物199 (21 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50-1.10 (m, 8H), 2.92-2.81 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例200]

5-[(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)メチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (化合物200)

(工程1) 実施例198の工程1で得られた2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル酢酸 (70 mg, 0.2 mmol) をN, N-ジメチルアセト

アミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (55 mg, 0.4 mmol) およびイソシアノ酢酸メチル (79 mL, 0.4 mmol) を加えて、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジフェニルホスホリルアジド (0.040 mL, 0.22 mmol) を加えて、0°Cで2時間攪拌した。反応混合物をさらに室温まで昇温しながら12時間攪拌した後、1.0mol/L塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、5- { [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (38 mg, 48%) を得た。

APCI-MS (m/z): 442 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られる5- { [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (43 mg, 0.10 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、40°Cで2時間攪拌した。反応液を1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物200 (11 mg, 31%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.67 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 353 (M-H)⁻.

[実施例201]

化合物201

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例179の工程4で得られた2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エタノール (44 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリ-*O*-ベンジル-D-グルカール (0.62 mL, 0.15mol/L) および臭化トリフェニルホスホニウム (10 mg, 0.03 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (9/1) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、配糖体 (42 mg, 49%) を得た。

FAB-MS (m/z): 854 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた配糖体 (42 mg, 0.049 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (42 mg) を加えて、室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物201 (21 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.49 (td, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 3H), 4.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

[実施例 202]

6-エチル-5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-4-{3-[N-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 202)

実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびメシルクロリド (0.02 mL, 0.26 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 202 (21 mg, 45%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60-2.76 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.15-3.49 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 424 (M-H)⁺.

[実施例 203]

5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-{3-[N-(4-トリルスルホニル)アミノ]フェニル}ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 203)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、トシルクロリド (30 mg, 0.16 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-{3-[N-(4-トリルスルホニル)アミノ]フェニル}ベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 203 (18 mg, 32%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ESI-MS (m/z): 500 (M-H)⁺.

[実施例 204]

4-[3-(N-アセチルアミノ)フェニル]-5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 204)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (70 mg, 0.15 mmol) から、塩化アセチル (0.02 mL, 0.28 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、2-[3-(N-アセチルアミノ)フェニル]-3-(2-アリルオキシエチル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 204 (25 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 4H), 3.19-3.48 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.92 (dt, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 7.8, 2.7, 1.0 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 390 (M-H)⁻.

[実施例 205]

4-[3-(N-ベンゾイルアミノ)フェニル]-5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 205)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (70 mg, 0.15 mmol) から、塩化ベンゾイル (0.02 mL, 0.17 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-2-[3-(N-ベンゾイルアミノ)フェニル]-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 205 (43 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.24-3.51 (m, 6H), 3.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 452 (M+H)⁺.

[実施例 206]

5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(3-エチルウレイド)フェニル]ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 206)

実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (60 mg, 0.13 mmol) をトルエン (2 mL) に溶解し、エチルイソシアネート (0.03 mL, 0.38 mmol) を加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣にメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で 1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢

酢エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/50～1/10）にて精製し、化合物206（31 mg, 57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.17-1.28 (m, 6H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.25-3.58 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.90 (dt, $J=7.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 419 (M-H) $^+$.

[実施例207]

5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチルカルボニルアミノ]フェニル}ベンゼン-1,3-ジオール（化合物207）

実施例197の工程1で得られた3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン(60 mg, 0.13 mmol)をクロロホルム(2.0 mL)に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(30 mg, 0.18 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(25 mg, 0.16 mmol)および2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロパン酸(20 mg, 0.15 mmol)を順次加えて、6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび1mol/L塩酸を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をメタノール(1.0 mL)に溶解し、4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を加えて、室温で1時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/50～1/10）にて精製し、化合物207（12 mg, 20%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.11 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.15-3.47 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.75 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 1H); ESI-MS (m/z): 464 (M+H) $^+$.

[実施例208]

6-エチル-5-{[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]メチル}-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール（化合物208）

（工程1）実施例200の工程1で得られる5-{[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル(68 mg, 0.15 mol)をテトラヒドロフラン(5.0 mL)に溶解し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(5.7 mg, 0.15 mol)を加えて、同温度で30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物(50 mg, 0.15 mol)をゆっくり加えて、室温で30分間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、5-{[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-イルメタノール(52 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.74 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.63 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) 上記で得られた (5- { [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノール (52 mg) をメタノール (4.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物208 (14 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2H), 6.37 (br s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.88 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例209]

5- [2- (2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (化合物209)

(工程1) 実施例212の工程3で得られた3- [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸 (310 mg, 0.83 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (3.0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (230 mg, 1.7 mmol) およびイソシアノ酢酸メチル (0.33 mL, 3.3 mmol) を加えて、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジフェニルホスホリルアジド (0.17 mL, 0.91 mmol) を加えて、0°Cで2時間攪拌した後、さらに室温まで昇温しながら12時間攪拌した。反応液を塩酸 (1.0mol/L) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、5- {2- [2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (270 mg, 72%) を得た。

ESI-MS (m/z): 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) 上記で得られた5- {2- [(2-エチルー3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル)] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (89 mg, 0.20 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、40°Cで4時間攪拌した。反応液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物209 (50 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.80-2.65 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.56 (br s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.63 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 1 0]

6-エチル-5-[2-(4-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 1 0)

(工程 1) 実施例 2 0 9 の工程 1 で得られた 5-{2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (180 mg, 0.40 mol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (15 mg, 0.40 mol) を加えて、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 (130 mg, 0.40 mol) をゆっくり加えて、さらに室温で 30 分間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、(5-{2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メタノール (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.75-2.60 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.24 (br s, 2H), 6.88 (br s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.64 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 上記で得られた (5-{2-[2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メタノール (200 mg) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (1mol/L) で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 1 0 (53 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.70-2.55 (m, 6H), 4.03 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 1 1]

6-エチル-5-[(4-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 1 1)

(工程 1) 実施例 2 1 8 の工程 1 で得られた 2-[2-エチル-3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-フェニルフェニル]エタナール (120 mg, 0.28 mol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、グリセリン (0.15 mL, 1.0 mol) および *p*-トルエンスルホン酸 (15 mg, 0.1 mol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、(2-{[3, 5

ービス (ベンジルオキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (150 mg, 100%) を得た。

ESI-MS (m/z): 511 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた (2- { [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} - 1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (50 mg, 0.10 mmol) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、化合物 211 (19 mg, 56%) をジアステレオマー混合物 (1/2) として得た。

ESI-MS (m/z): 405 (M-H)⁻.

[実施例 212]

3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-フェニルフェニル) プロパンアミド (化合物 212)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例 186 の工程1で得られた 3- [2-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (2.9 g, 6.0 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解し、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (940 mg, 1.2 mmol) およびトリブチルビニルスズ (3.8 g, 12 mmol) を加えて、100°Cで12時間攪拌した。反応液をフッ化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、1昼夜攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液に活性炭を入れ、3時間攪拌した後、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1) にて精製し、3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパン酸メチル (2.0 g, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.32-2.26 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.53 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 17.8, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 17.8, 11.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 387 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパン酸メチル (2.0 g, 5.2 mmol) を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (2.0 g) を加えて、室温で2日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (1.7 g, 84%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.94 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 387 (M-H)⁻.

(工程 3) 上記で得られた 3-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (780 mg, 2.0 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、10mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えて、50℃で2時間攪拌した。反応液を1.0mol/L 塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、3-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸 (580 mg, 78%) を得た。

APCI-MS (m/z): 373 (M-H)⁺.

(工程 4) 上記で得られた 3-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸 (250 mg, 0.67 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.67 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (100 mg, 0.67 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に7.0mol/L アンモニアのメタノール溶液 (3.0 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1) にて精製し、3-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパンアミド (190 mg, 76%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.74 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 374 (M+H)⁺.

(工程 5) 上記で得られた 3-[2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパンアミド (190 mg, 0.51 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、4.0mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、40℃で3時間攪拌した。反応液を1.0mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 212 (74 mg, 51%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 284 (M-H)⁺.

[実施例 213]

4-(2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-2-(メトキシカルボニル) ブタン酸メチル (化合物 213) および 6-エチルー 5-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) ブター 1-エン-1-イル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 214)

(工程 1) 実施例 177 の工程 1 で得られる 2-[2-エチルー 3, 5-ビス (メト

キシメトキシ) - 6 - フェニルフェニル] エタナール (88 mg, 0.26 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、マロン酸ジメチル (0.059 mL, 0.52 mmol)、ピペリジン (0.051 mL, 0.52 mmol) および酢酸 (0.060 mL, 1.0 mmol) を順次加えて、室温で19時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4 - [2 - エチル - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 6 - フェニルフェニル] - 2 - (メトキシカルボニル) ブター 2 - エン酸メチルと 2 - {2 - [2 - エチル - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 6 - フェニルフェニル] ビニル} プロパン二酸ジメチルの混合物 (約1:1) を得た。

ESI-MS (m/z): 459 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られる混合物 (100 mg, 0.22 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、40°Cで3時間攪拌した。反応液を1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、4 - (2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) - 2 - (メトキシカルボニル) ブター 2 - エン酸メチルと 2 - {2 - [2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル] ビニル} プロパン二酸ジメチルの混合物 (約1:1) (74 mg, 100%) を得た。

ESI-MS (m/z): 371 (M-H)⁻.

(工程3) 水素化リチウムアルミニウム (20 mg, 0.54 mol) のジエチルエーテルけん濁液 (50 mL) に、上記で得られた混合物 (20 mg, 0.054 mol) を加えて、氷冷下で1時間攪拌した後、さらに水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.64 mol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸 (4.0 mL) を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 1 3 (5.2 mg, 26%)、化合物 2 1 4 (2.0 mg, 12%) を得た。

化合物 2 1 3

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 6H), 4.46 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 371 (M-H)⁻.

化合物 2 1 4

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, J = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 313 (M-H)⁻.

[実施例 2 1 4]

6-エチル-5-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 1 5)

水素化リチウムアルミニウム (8.1 mg, 0.32 mmol) のテトラヒドロフランけん濁液 (10 mL) に実施例 2 1 3 で得られる化合物 2 1 3 (82 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加えて、氷冷下で1時間攪拌し、さらに、水素化リチウムアルミニウム (65 mg, 2.5 mol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸 (4.0 mL) を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 1 5 (4.0 mg, 5.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H), 2.23 (br s, 2H), 3.12-3.02 (m, 4H), 4.12 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 8.52 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 315 (M-H).

[実施例 2 1 5]

6-エチル-5-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 1 5) の別法

(工程 1) 実施例 2 1 8 の工程 1 で得られた 2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタナール (150 mg, 0.42 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、マロン酸ジメチル (0.37 mL, 3.2 mmol)、ピペリジン (0.32 mL, 3.2 mmol) および酢酸 (0.37 mL, 6.4 mmol) を順次加えて、室温で1日間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (16 mg, 0.42 mmol) の水溶液 (5.0 mL) を氷冷下で加えて、同温度で2時間攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製して、4-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル)ブター-2-エン酸メチルと 2-{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ビニル}プロパン二酸ジメチルの混合物 (約1:1) (150 mg, 76%) を得た。

FAB-MS (m/z): 550 (M+H)+.

(工程 2) 上記で得られる混合物 (0.44 g, 0.8 mol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.059 g, 1.6 mol) を氷冷下で加えて、同温度で2時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.2 g, 3.7 mol) を加えて、室温で2時間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ビニル}

プロパシー 1, 3-ジオールと 4-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル) ブタノールの混合物 (400 mg, 定量的) を得た。

FAB-MS (m/z): 497 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られた混合物 (400 mg) を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (300 mg) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 1 5 (150 mg, 59%) を得た。

[実施例 2 1 6]

化合物 2 1 6

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 1 7 9 の工程 4 で得られた 2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (88 mg, 0.20 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリ-O-ベンジル-D-ガラクトール (0.92 mg, 0.15 mol/L) および臭化トリフェニルホスホニウム (20 mg, 0.060 mmol) を加えて、室温で40時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムとメタノール (9/1) の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、配糖体 (100 mg, 58%) を得た。

FAB-MS (m/z): 854 (M+)⁺.

(工程 2) 上記で得られた配糖体 (100 mg, 0.12 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 1 6 (36 mg, 81%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 4.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H); APCL-MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

[実施例 2 1 7]

6-エチル-5-[5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) ペンチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 1 7)

(工程 1) 実施例 1 6 9 の工程 1 で得られる 3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパナール (150 mg, 0.42 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、マロン酸ジメチル (0.096 mL, 0.84 mmol)、ピペリジン

(0.083 mL, 0.84 mmol) および酢酸 (0.096 mL, 1.7 mmol) を順次加えて、室温で16時間、さらに40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、5-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル) ペンター-2-エン酸メチル (150 mg, 76%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 473 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた5-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル) ペンター-2-エン酸メチル (150 mg, 0.32 mmol) を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン二酸ジメチル (170 mg, 100%) を得た。

APCI-MS (m/z): 475 (M+H)⁺.

(工程3) 水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.64 mol) のジエチルエーテルけん濁液 (50 mL) に上記で得られた2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン二酸ジメチル (170 mg, 0.32 mmol) を加えて、氷冷下で1時間攪拌し、さらに、水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.64 mol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を気泡が出なくなるまで加えて、30分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1, 3-ジオール (150 mg, 定量的) を得た。

APCI-MS (m/z): 419 (M+H)⁺.

(工程4) 上記で得られた2-{3-[2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1, 3-ジオール (50 mg, 0.11 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物217 (44 mg, 42%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.10 (m, 8H), 2.92-2.81 (m, 3H), 3.35-3.31 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 331 (M+H)⁺.

[実施例 218]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 218)

(工程 1) 実施例 179 の工程 4 で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (2.06 g, 5.03 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.06 g, 13.4 mmol) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (1.12 g, 54%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.05-7.45 (m, 15H), 9.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (803 mg, 1.84 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解した。得られた溶液に (+) -1, 4-ジ-*O*-ベンジル-D-トレイトール (1.26 g, 4.17 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (123 mg, 0.530 mmol) を加えて、加熱還流下 8 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) にて精製し、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (1.33 g, 100%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.82 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H).

(工程 3) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (1.31 g, 1.82 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (148 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 218 (496 mg, 76%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 3H), 8.60 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 359 (M-H).

[実施例 219]

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 219)

(工程 1) 実施例 62 の工程 1 と同様にして、3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.0 g, 5.1 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (200 mg, 5.3 mmol) およびジエチルエーテル (50 mL) を用いて、2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル]エタノール (1.8 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.33 (br s, 1H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 10 H).

(工程 2) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル]エタノール (1.3 g, 3.6 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (450 mg, 11 mmol)、エピクロロヒドリン (0.88 mL, 11 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を用いて、3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-1-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン (420 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.49-6.45 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 419 (M-H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-1-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン (410 mg, 0.98 mmol) から、N-ブromoこはく酸イミド (200 mg, 1.1 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を用いて、1,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ブromo-4-エチル-3-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン (350 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 497, 499 (M+H) $^+$.

(工程 4) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ブromo-4-エチル-3-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]ベンゼン (350 mg, 0.7 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (260 mg, 1.2 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (50 mg, 0.064 mmol)、炭酸セシウム (780 mg, 2.4 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1,5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-[2-(オキシラン-2-イルメトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (230 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.82-2.63 (m, 5H), 3.17-3.04 (m, 2H), 3.62-3.38 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.43-7.10 (m, 14 H).

(工程 5) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -4-エチル-3- [2- (オキシラン-2-イルメチル) エチル] -2-フェニルベンゼン (230 mg, 0.45 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%wet. 200 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2~1/1) にて精製し、化合物 219 (83 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J = 11.4, 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.48 (dd, $J = 11.4, 2.8$, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 329 (M-H).

[実施例 220]

3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- (2-ヒドロキシエチル) プロパンアミド (化合物 220)

(工程 1) 実施例 123 の工程 2 で得られる 3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (1.89 g, 5.24 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.16 g, 13.7 mmol) を加えて、室温で40時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (1.36 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.14-7.4 (m, 5H), 9.49 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパノール (1.35 g, 3.76 mmol) を *tert*-ブチルアルコール (10 mL) に溶解し、2-メチル-2-ブテン (5.00 mL, 47.2 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (1.00 g, 11.1 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (1.00 g, 8.33 mmol) および水 (5 mL) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水および 1mol/L塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した、溶媒を減圧下で留去し、3- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] プロパン酸 (1.17 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程 3) 上記で得られた 3- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸 (59.5 mg, 0.159 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (126 mg, 0.820 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (109 mg, 0.570 mmol) および 2-アミノエタノール (0.0400 mL, 0.660 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、3- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] - N- (2-ヒドロキシエチル) プロパンアミド (73.7 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 5.15 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.47 (m, 5H).

(工程 4) 上記で得られた 3- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] - N- (2-ヒドロキシエチル) プロパンアミド (71.2 mg, 0.154 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で 1.2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 220 (12.0 mg, 24%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.27 (dt, J = 5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 330 (M+H)⁺.

[実施例 221]

N- [2- (アセチルアミノ) エチル] - 3- (2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ - 6-フェニルフェニル) プロパンアミド (化合物 221)

(工程 1) 実施例 220 の工程 3 と同様にして、実施例 220 の工程 2 で得られた 3- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパン酸 (69.6 mg, 0.186 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (138 mg, 0.898 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (120 mg, 0.626 mmol) および N-アセチルエチレンジアミン (70.5 mg, 0.690 mmol) を用いて、N- [2- (アセチルアミノ) エチル] - 3- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニルフェニル] プロパンアミド (88.0 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.45 (br s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.45 (m,

5H).

(工程2) 上記で得られたN-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]プロパンアミド (67.2 mg, 0.142 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物221 (47.6 mg, 90%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 4H), 4.55 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 371 (M+H)⁺.

[実施例222]

5-[2-(2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物222)

(工程1) 実施例209の工程1で得られる5-{2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (372 mg, 0.817 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、2mol/L水酸化リチウム水溶液 (2.00 mL, 4.00 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水および1mol/L塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、5-{2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (353 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60-2.85 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた5-{2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (120 mg, 0.784 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (67.3 mg, 0.351 mmol) および25%アンモニア水溶液 (1.00 mL, 6.49 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、5-{2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (34.5 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.66-2.84 (m, 4H),

3.00-3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.55 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5- {2- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (34.5 mg, 0.0783 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 2 2 2 (13.0 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.25-7.55 (m, 5H), 7.58 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 353 (M+H)⁺.

[実施例 2 2 3]

5- [2- (2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル] -N- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 2 2 3)

(工程 1) 実施例 2 2 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 2 2 の工程 1 で得られた 5- {2- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (99.0 mg, 0.646 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (65.6 mg, 0.342 mmol) および 2-アミノエタノール (0.0180 mL, 0.300 mmol) を用いて、5- {2- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.4 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.70-2.85 (m, 4H), 2.98 (br s, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.55 (s, 1H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5- {2- [2-エチルー 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.4 mg, 0.0813 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 2 2 3 (8.6 mg, 27%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.46-2.64 (m, 4H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 4.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.36 (m, 5H), 7.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 397 (M+H)⁺.

[実施例 2 2 4]

5- [2- (2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル]

—N, N—ビス (2—ヒドロキシエチル) —1, 3—オキサゾール—4—カルボキサミド (化合物 2 2 4)

(工程 1) 実施例 2 2 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 2 2 の工程 1 で得られた 5—{2—[2—エチル—3, 5—ビス (メトキシメトキシ) —6—フェニルフェニル] エチル}—1, 3—オキサゾール—4—カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (79.3 mg, 0.518 mmol)、1—[3—(ジメチルアミノ) プロピル] —3—エチルカルボジイミド・塩酸塩 (64.2 mg, 0.335 mmol) およびジエタノールアミン (0.0290 mL, 0.303 mmol) を用いて、5—{2—[2—エチル—3, 5—ビス (メトキシメトキシ) —6—フェニルフェニル] エチル}—N, N—ビス (2—ヒドロキシエチル) —1, 3—オキサゾール—4—カルボキサミド (36.3 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.54-3.66 (m, 4H), 3.74-3.88 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.13 (br s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5—{2—[2—エチル—3, 5—ビス (メトキシメトキシ) —6—フェニルフェニル] エチル}—N, N—ビス (2—ヒドロキシエチル) —1, 3—オキサゾール—4—カルボキサミド (36.3 mg, 0.687 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 2 2 4 (8.1 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.42 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.71 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 2 5]

5—[2—(2—エチル—3, 5—ジヒドロキシ—6—フェニルフェニル) エチル]—N—[2—ヒドロキシ—1—(ヒドロキシメチル) エチル]—1, 3—オキサゾール—4—カルボキサミド (化合物 2 2 5)

(工程 1) 実施例 2 2 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 2 2 の工程 1 で得られた 5—{2—[2—エチル—3, 5—ビス (メトキシメトキシ) —6—フェニルフェニル] エチル}—1, 3—オキサゾール—4—カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (91.3 mg, 0.596 mmol)、1—[3—(ジメチルアミノ) プロピル] —3—エチルカルボジイミド・塩酸塩 (56.7 mg, 0.296 mmol) および 2—アミノプロパン—1, 3—ジオール (31.9 mg, 0.350 mmol) を用いて、5—{2—[2—エチル—3, 5—ビス (メトキシメトキシ) —6—フェニルフェニル] エチル}—N—[2—ヒドロキシ—1—(ヒドロキシメチル) エチル]—1, 3—オキサゾール—4—カルボキサミド (39.7 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.64-2.84 (m, 4H),

2.95 (br s, 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.76-3.94 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.55 (s, 1H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -N- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.7 mg, 0.0772 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 2 2 5 (24.6 mg, 75%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 4H), 3.85-4.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.60 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 427 (M+H)⁺.

[実施例 2 2 6]

N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -5- [2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 2 2 6)

(工程 1) 実施例 2 2 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 2 2 の工程 1 で得られた 5- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (88.9 mg, 0.581 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (59.9 mg, 0.312 mmol) および 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (0.0230 mL, 0.297 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -5- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (24.7 mg, 40%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.56 (s, 1H).

(工程 2) 実施例 2 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -5- {2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (24.7 mg, 0.0480 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で 1.2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=90/10/1) にて精製し、化合物 2 2 6 (16.4 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.10-1.26 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.30-3.80 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.64 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 2 7]

5- { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 2 7)

(工程 1) 実施例 2 1 8 の工程 2 と同様にして、実施例 2 1 8 の工程 1 で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エタナール (900 mg, 2.06 mmol) から、(-) - 1, 4-ジ-*O*-ベンジル-L-トレイトール (1.00 g, 3.31 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (151 mg, 0.649 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3- { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 4-エチル-2-フェニルベンゼン (1.10 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.82 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H).

(工程 2) 実施例 2 1 8 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3- { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 4-エチル-2-フェニルベンゼン (1.09 g, 1.51 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (142 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 2 2 7 (442 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 3H), 8.60 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 2 8]

5- { [(4 R, 5 R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4- (3-メチルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 2 2 8)

(工程 1) 実施例 1 7 9 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-エチルフェニル酢酸メチル (2.21 g, 5.66 mmol) をクロロホルム (30 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、ヨウ素 (1.82 g, 7.18 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (2.97 g, 6.91 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-ヨードフェニル酢酸メチル (1.26 g, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-ヨードフェニル酢酸メチル (645 mg, 1.25 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、3-メチルフェニルボロン酸 (322 mg, 2.37 mmol)、炭酸セシウム (1.58 g, 4.85 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (101 mg, 0.129 mmol) を加えて、加熱還流下で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル酢酸メチル (488 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.00-7.45 (m, 14H).

(工程3) 上記で得られた3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル酢酸メチル (483 mg, 1.01 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、1.01mol/Lジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (3.00 mL, 3.03 mmol) を加えて、同温度で1.5時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1~2/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル] エタノール (403 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (br s, 1H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.70-2.86 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 14H).

(工程4) 実施例218の工程1と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル] エタノール (393 mg, 0.868 mmol) からおよび二クロム酸ピリジニウム (1.01 g, 2.69 mmol) を用いて、2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル] エタノール (202 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.60 (s, 1H),

6.90-7.45 (m, 14H), 9.56 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H).

(工程5) 実施例218の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)フェニル]エタナール(96.3 mg, 0.214 mmol)から、(+)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-D-トレイトール(312 mg, 1.03 mmol)およびDL-10-カンファースルホン酸(44.5 mg, 0.192 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-メチルフェニル)ベンゼン(94.7 mg, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 24H).

(工程6) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-メチルフェニル)ベンゼン(90.4 mg, 0.123 mmol)を酢酸エチル(15 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(30.3 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=100/10/1)にて精製し、化合物228(43.7 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (br dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 373 (M-H).

[実施例229]

5-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-6-エチル-4-(3-メチルフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール(化合物229)

(工程1) 実施例218の工程2と同様にして、実施例228の工程4で得られた2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)フェニル]エタナール(100 mg, 0.223 mmol)から、(-)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-L-トレイトール(318 mg, 1.05 mmol)およびDL-10-カンファースルホン酸(40.5 mg, 0.174 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-メチルフェニル)ベンゼン(106 mg, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H),

7.20-7.50 (m, 24H).

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-メチルフェニル)ベンゼン(106 mg, 0.145 mmol)を酢酸エチル(15 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(32.3 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=100/10/1)にて精製し、化合物229(48.7 mg, 90%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 373 (M-H).

[実施例230]

5-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物230)

(工程1) 実施例1で得られる化合物1(1.81 g, 7.00 mmol)をアセトン(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム(5.88 g, 42.6 mmol)および臭化ベンジル(3.33 mL, 28.0 mmol)を加えて、加熱還流下1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1)にて精製し、3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチル(2.58 g, 84%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.43 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチル(2.58 g, 5.88 mmol)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、1.01mol/Lジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液(15.0 mL, 15.2 mmol)を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)にて精製し、2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル]エタノール(2.38 g, 99%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 6.0, 6.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H).

(工程3) 上記で得られた2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル]エタノール(2.40 g, 5.84 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム(5.16 g, 13.7 mmol)を加えて、加熱還流下で5時間攪拌した。反

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル]エタナール (725 mg, 30%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H), 9.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

(工程4) 上記で得られた2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-フェニルフェニル]エタナール (721 mg, 1.77 mmol) をトルエン (38 mL) に溶解し、(+)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-D-トレイトール (1.00 g, 3.31 mmol) およびD L-10-カンファースルホン酸 (122 mg, 0.597 mmol) を加えて、加熱還流下で4時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-フェニルベンゼン (1.01 g, 82%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.75-2.82 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H).

(工程5) 上記で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-フェニルベンゼン (342 mg, 0.494 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (59.7 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物230 (139 mg, 85%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.55-2.70 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.70-3.85 (m, 2H), 5.04 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 331 (M-H).

[実施例231]

5-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2, 6-ジブromo-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物231)

実施例230で得られた化合物230 (76.3 mg, 0.230 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、N-ブromoコハク酸イミド (46.2 mg, 0.260 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物231 (36.1 mg, 32%) および化合物232

(48.0 mg, 51%) を得た。

化合物 231 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.91 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 5.30 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 487, 489, 491 (M-H).

[実施例 232]

および 5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 232)

実施例 231 に記載の通り、化合物 232 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 5.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 409, 411 (M-H).

[実施例 233]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4-(3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 233)

(工程 1) 実施例 179 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル酢酸メチル (8.46 g, 21.7 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、1.01 mol/L ジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (57.0 mL, 57.6 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (7.52 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.41 (br s, 1H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.83 (br dt, $J = 6.4, 6.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H).

(工程 2) 上記で得られた 2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (630 mg, 1.74 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム (2.63 g, 6.98 mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (137 mg, 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 10H), 9.70 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた 2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチルフェニル]エタナール (135 mg, 0.374 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、(1)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-L-トレイトール (445 mg, 1.47 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (34.8 mg, 0.150 mmol) を加えて、加熱還流下で3時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-エチルベンゼン (225 mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.50-3.64 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.26 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 20H).

(工程4) 上記で得られた 3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-エチルベンゼン (129 mg, 0.201 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、ヨウ素 (61.6 mg, 0.243 mmol) および [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (105 mg, 0.243 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-ヨードベンゼン (126 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.88 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50-3.70 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 20H).

(工程5) 上記で得られた 1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-ヨードベンゼン (80.5 mg, 0.104 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、3-メトキシフェニルボロン酸 (43.7 mg, 0.288 mmol)、炭酸セシウム (212 g, 0.650 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (14.9 mg, 0.0190 mmol) を加えて、加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]

メチル} - 4 - エチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) ベンゼン (55.2 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.75-3.05 (m, 4H), 3.40-4.00 (m, 9H), 4.49 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.75-7.45 (m, 24 H).

(工程6) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4 - エチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) ベンゼン (55.2 mg, 0.0736 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (30.1 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水 = 100/10/1) にて精製し、化合物233 (30.5 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.71 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.50-3.77 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 389 (M-H).

[実施例234]

1 - (6 - { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス(ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロキシ-5-フェニルフェニル) エタノン (化合物234)

(工程1) 実施例230の工程4で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 1 - { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2-フェニルベンゼン (333 mg, 0.481 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、溶液を0°Cまで冷却した後、ヨウ素 (162 mg, 0.640 mmol) および[ビス(トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (276 mg, 0.642 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 3 - { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4 - ヨード - 2-フェニルベンゼン (330 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.08-3.22 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.00-7.55 (m, 25H).

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 3 - { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス(ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4 - ヨード - 2-フェニルベンゼン (327 mg, 0.400 mmol) をトルエン (10 mL) に

溶解し、トリブチル（1-エトキシビニル）スズ（0.300 mL, 0.888 mmol）およびビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド（67.9 mg, 0.0864 mmol）を加えて、加熱還流下で60時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をトルエン（15 mL）に溶解し、DL-10-カンファースルホン酸（41.0 mg, 0.177 mmol）を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1~4/1）にて精製し、1-（4, 6-ビス（ベンジルオキシ）-2-〔〔（4*R*, 5*R*）-4, 5-ビス（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジオキソラン-2-イル〕メチル〕-3-フェニルフェニル）エタノン（96.3 mg, 33%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 4H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.47 (s, 4H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 25H).

（工程3）上記で得られた1-（4, 6-ビス（ベンジルオキシ）-2-〔〔（4*R*, 5*R*）-4, 5-ビス（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジオキソラン-2-イル〕メチル〕-3-フェニルフェニル）エタノン（91.3 mg, 0.124 mmol）をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素（26.3 mg）を加えて、水素加圧下（0.35MPa）、室温で72時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/水=100/10/1）にて精製し、化合物234（20.1 mg, 43%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 6H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H); APCI-MS (*m/z*): 373 (*M*-H).

[実施例235]

5-〔6-（ベンジルオキシメチル）-2, 4-ジヒドロキシフェニル〕フラン-2-カルバルデヒド（化合物235）

（工程1）テトラヘドロン（Tetrahedron）、第59巻、p.7345-7355（2003年）に記載の方法またはそれに準じて得られる〔2-ブロモ-3, 5-ビス（メトキシメトキシ）フェニル〕メタノール（3.51 g, 11.4 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物（594 mg, 14.9 mmol）および臭化ベンジル（2.00 mL, 16.8 mmol）を加えて、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1）にて精製し、1-（ベンジルオキシメチル）-3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモベンゼン（3.16 g, 70%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.64 (s,

2H), 5.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた1-(ベンジルオキシメチル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモベンゼン (500 mg, 1.26 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (129 mg, 0.325 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (102 mg, 0.111 mmol) およびトリブチル[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (572 mg, 1.33 mmol) を加えて、100°C で10時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をアセトン (50 mL) に溶解し、1mol/L塩酸 (2.00 mL, 2.00 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて精製し、5-[6-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-カルバルデヒド (321 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 9.60 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた5-[6-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-カルバルデヒド (70.4 mg, 0.171 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物235 (19.2 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.52 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 9.61 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 323 (M-H).

[実施例236]

3-{5-[6-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ジヒドロキシフェニル]フラン-2-イル}プロパン酸エチル (化合物236)

(工程1) 実施例235の工程2で得られた5-[6-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-カルバルデヒド (93.1 mg, 0.226 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (186 mg, 0.556 mmol) を加えて、80°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3-{5-[6-(ベンジルオキシメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (90.7 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた 3- {5- [6- (ベンジルオキシメチル) - 2, 4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-イル} アクリル酸メチル (62.8 mg, 0.134 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (10 mL) に溶解し、マグネシウム (50.4 mg, 2.07 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3- {5- [6- (ベンジルオキシメチル) - 2, 4-ビス(メトキシメトキシ)] フラン-2-イル} プロパン酸メチル (60.0 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた 3- {5- [6- (ベンジルオキシメチル) - 2, 4-ビス(メトキシメトキシ)]フラン-2-イル} プロパン酸メチル (42.1 mg, 0.134 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 236 (12.7 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.15 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 419 ($M+\text{Na}$)⁺.

[実施例 237]

3- {5- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (1-メトキシ-1-フェニルメチル) フェニル] フラン-2-イル} プロパン酸メチル (化合物 237)

(工程1) テトラヘドロン (Tetrahedron)、第59巻、p.7345-7355 (2003年) に記載の方法またはそれに準じて得られる [2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル] メタノール (974 mg, 3.17 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (214 mg, 0.697 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (205 mg, 0.224 mmol) およびトリブチル [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] スズ (926 mg, 2.16 mmol) を加えて、100°Cで8時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、{2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]}

ー 3, 5ービス (メトキシメトキシ) フェニル} メタノール (429 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.40 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.90-4.30 (m, 4H), 4.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた {2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル} メタノール (151 mg, 0.413 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (486 mg, 5.58 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド (143 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.45 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90-4.20 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 10.00 (s, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド (135 mg, 0.374 mmol) をジエチルエーテル (10 mL) に溶解し、溶液を -78°C まで冷却した後、1.06mol/Lフェニルリチウムのシクロヘキサジエチルエーテル溶液 (0.54 mL, 0.57 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール=50/1) にて精製し、1- {2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル}-1-フェニルメタノール (93.9 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.80-4.20 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.89 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

(工程 4) 上記で得られた 1- {2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル}-1-フェニルメタノール (92.9 mg, 0.211 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解し、1.0mol/L塩酸 (0.500 mL, 0.500 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、5- [6- (1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] フラン-2-カルバルデヒド (92.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.58 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.96 (br s, 1H), 6.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 6H), 9.55 (s, 1H).

(工程5) 上記で得られた5-[6-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-カルバルデヒド(78.7 mg, 0.199 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(199 mg, 0.594 mmol)を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、3-{5-[6-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル(99.5 mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 5H), 7.38 (d, J = 15.7 Hz, 1H).

(工程6) 上記で得られた3-{5-[6-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル(98.5 mg, 0.197 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、マグネシウム(105 mg, 4.30 mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3-{5-[6-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル(51.1 mg, 57%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H).

(工程7) 上記で得られた3-{5-[6-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-2,4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル(51.1 mg, 0.113 mmol)をメタノール(8 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物237(8.1 mg, 20%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 381 (M-H).

[実施例238]

2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(化合物238)

(工程1) 実施例1の工程2で得られる2-ブロモ-3,5-ビス(メトキシメトキシ)

シ) フェニル酢酸メチル (1.32 g, 3.78 mmol) を四塩化炭素 (20 mL) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (960 mg, 5.39 mmol) を加えて、室温で4日間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~2/1) にて精製し、2, 6-ジブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (1.49 g, 92%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.52 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.23 (s, 4H), 7.02 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた 2, 6-ジブromo-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (571 mg, 1.33 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (97.6 mg, 0.372 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (135 mg, 0.147 mmol) およびトリブチル (フラン-2-イル) スズ (2.00 mL, 6.35 mmol) を加えて、80°Cで15時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1) にて精製し、2-ブromo-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (259 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.38 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 1.9, 3.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた 2-ブromo-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (27.5 mg, 0.0662 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 238 (8.6 mg, 40%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.71 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 6.48 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 325, 327 (M-H).

[実施例 239]

2- [2-ブromo-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ジヒドロキシフェニル] -N-プロピルアセトアミド (化合物 239)

(工程1) 実施例 238 の工程2で得られた 2-ブromo-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (58.6 mg, 0.141 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) とメタノール (4 mL) の混合溶媒に溶解し、1mol/L水酸化リチウム水溶液 (1.00 mL, 1.00 mmol) を加えて、60°Cで5時間攪拌した。反応混合

物に水および 1mol/L塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸(49.7 mg, 88%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.42 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.50 (br d, J = 1.8 Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸(27.4 mg, 0.0683 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(35.0 mg, 0.229 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(60.3 mg, 0.315 mmol)およびプロピルアミン(0.0120 mL, 0.146 mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-N-プロピルアセトアミド(20.0 mg, 66%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (tq, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.19 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.39 (br s, 1H), 6.40 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 1.9, 3.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-N-プロピルアセトアミド(18.8 mg, 0.0425 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。

反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物239(8.5 mg, 56%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (tq, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.21 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.48 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.51 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 352, 354 (M-H).

[実施例240]

2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(化合物240)

(工程1) 実施例239の工程1で得られる2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸(51.6 mg, 0.124 mmol)をテトラヒドロフラン(4 mL)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80.9 mg, 0.528 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.781 mmol)およびピロリジン(0.0250 mL, 0.292 mmol)

を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン (57.7 mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75-2.05 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン (55.9 mg, 0.119 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物240 (47.6 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.180-2.05 (m, 4H), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.05 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.53 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 366, 368 (M+H)⁺.

[実施例241]

2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N,N-ジエチルアセトアミド (化合物241)

(工程1) 実施例239の工程1で得られる2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸 (51.6 mg, 0.124 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (73.2 mg, 0.478 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (140 mg, 0.728 mmol) およびジエチルアミン (0.0300 mL, 0.290 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し、2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-N,N-ジエチルアセトアミド (59.1 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2- [2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] -N, N-ジエチルアセトアミド (57.9 mg, 0.123 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 4 1 (41.6 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.09 (br s, 1H), 6.40-6.50 (m, 3H), 6.79 (br s, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 368, 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4 2]

2- [2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ジヒドロキシフェニル] -N- (3, 5-ジメトキシフェニル) アセトアミド (化合物 2 4 2)

(工程 1) 実施例 2 3 9 の工程 1 で得られる 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸 (52.9 mg, 0.127 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (86.1 mg, 0.562 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (169 mg, 0.882 mmol) および 3, 5-ジメトキシアニリン (58.2 mg, 0.380 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し、2- [2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] -N- (3, 5-ジメトキシフェニル) アセトアミド (77.7 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.22 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.45 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2- [2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル] -N- (3, 5-ジメトキシフェニル) アセトアミド (77.2 mg, 0.140 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 2 4 2 (35.6 mg, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.77 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 5.86 8br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 6.23 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.59 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 446, 448 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 2 4 3]

6-ブromo-4-(フラン-2-イル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 243)

(工程1) 実施例 238 の工程 2 で得られる 2-ブromo-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (195 mg, 0.470 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (28.3 mg, 0.746 mmol) を加えて、同温度で 3 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 1 時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-[2-ブromo-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (118 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.80 (dt, J = 6.1, 7.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.37 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られる 2-[2-ブromo-6-(フラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (117 mg, 0.303 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (64.9 mg, 1.62 mmol) およびヨウ化メチル (0.0570 mL, 0.916 mmol) を加えて、室温まで昇温し、8 時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-ブromo-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシ)ベンゼン (97.0 mg, 80%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.90-3.10 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.36 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた 4-ブromo-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (46.1 mg, 0.115 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃ で 1.2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 243 (24.8 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.59 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 6.52 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 311, 313 (M-H).

[実施例 244]

6-エチル-4-(フラン-2-イル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 244)

(工程1) 実施例243の工程2で得られた4-ブromo-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (50.0 mg, 0.125 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、トリブチルビニルスズ (0.100 mL, 0.342 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10.4 mg, 0.0130 mmol) を加えて、加熱還流下で36時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ビニルベンゼン (39.3 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.82-2.92 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.53 (dd, $J = 2.2, 11.7$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 2.2, 17.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 1.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 11.7, 17.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ビニルベンゼン (39.3 mg, 0.125 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (34.2 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4-エチル-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (19.6 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.32 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた4-エチル-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (17.0 mg, 0.0485 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物244 (8.2 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 261 (M-H).

[実施例245]

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 245)

(工程 1) 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (5.0 g, 27 mmol) をジクロロメタン (0.15 L) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (14 mL, 80 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (5.6 mL, 60 mmol) を加えて、12時間攪拌した。反応液に水 (0.10 L) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.10 L) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~2/1) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (4.1 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.47 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.14 (s, 4H), 6.62-6.66 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 269 (M-H) $^-$.

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.0 g, 11 mmol) を四塩化炭素 (0.15 L) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (2.0 g, 11 mmol) を加えて、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.7 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 349 (^{79}Br), 351 (^{81}Br) (M+H) $^+$.

(工程 3) 2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン (1.0 g, 7.1 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -78°C まで冷却し、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (4.5 mL, 7.2 mmol) を滴下し、3時間攪拌した。反応混合物に塩化トリブチルスズ (2.6 g, 7.9 mmol) を滴下し、室温まで昇温しながら5時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/20) にて精製し、トリブチル[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (2.3 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 9H), 1.07 (t, J = 7.9 Hz, 6H), 1.26-1.61 (m, 12H), 3.98-4.16 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

(工程 4) 工程 2 で得られる 2-ブromo-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.7 g, 11 mmol) をトルエン (0.20 L) に溶解し、工程 3 で得られるトリブチル[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (4.6 g, 11 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.92 g, 1.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.1 g, 4.0 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌した後、さらに加熱還流下で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、フッ化カリ

ウム水溶液 (1.1 L) を加えて、0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をアセトン (50 mL) に溶解し、3mol/L塩酸 (1.0 mL) を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて、減圧下で濃縮し、濃縮液を酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10~酢酸エチル) にて精製し、2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (2.3 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 365 ($M+H$) $^+$.

(工程5) 工程4で得られた2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.15 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) に溶解し、モルホリン (0.03 mL, 0.34 mmol) を加えて、加熱還流下で、2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.60 mmol) を加えて、13時間攪拌した。反応混合物を0°Cまで冷却した後、攪拌しながら水を加えて、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-[5-(モルホリノメチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) に溶解し、氷冷下で4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残査を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/4) にて精製し、化合物245 (23 mg, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.26 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.53 (s, 5H), 3.72 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 348 ($M+H$) $^+$.

[実施例246]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(5-{N-[3-(イミダゾール-1-イル) プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル) フェニル酢酸メチル (化合物246)

実施例245と同様にして、実施例245の工程4で得られた2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.15 mmol) から、1-(3-アミノプロピル) イミダゾール (0.03 mL, 0.25 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (72 mg, 0.34 mmol) および1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) を用いて、2-(5-{N-[3-(イミダゾール-1-イル) プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および

4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 2 4 6 (20 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.31 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 6.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 9.01 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4 7]

3, 5-ジヒドロキシー-2- {5- [N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチル (化合物 2 4 7)

実施例 2 4 5 と同様にして、実施例 2 4 5 の工程 4 で得られた 2- (5-ホルミルフラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (64 mg, 0.17 mmol) から、4- (3-アミノプロピル) モルホリン (0.05 mL, 0.34 mmol) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 0.71 mmol) および 1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {5- [N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 2 4 7 (35 mg, 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.18 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4 8]

2- {5- [N-アセチル-N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 2 4 8)

(工程 1) 実施例 2 4 7 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {5- [N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチル (46 mg, 0.094 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、ジメチルアミノピリジン (20 mg, 0.16 mmol) および無水酢酸 (0.1 mL, 1.1 mmol) を加えて、20 時間攪拌した。反応液にクロロホルムおよび水を加えて分液した。有機層を 2mol/L 塩酸、飽和炭酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、2- {5- [N-アセチル-N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (45 mg, 89%) を得た。

APCI-MS (m/z): 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- {5- [N-アセチル-N- (3-モルホリノプロピル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-

ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (45 mg, 0.084 mmol) から、4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) を用いて、化合物 248 (25 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.10 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.25 (s, 5H), 3.54 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 249]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(5-{N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル) フェニル酢酸メチル (化合物 249)

実施例 245 と同様にして、実施例 245 の工程 4 で得られた 2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (70 mg, 0.19 mmol) から、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジン (0.05 mL, 0.36 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 0.71 mmol) および 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-{N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 249 (49 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.20 (m, 4H), 2.43 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 4.20 (br s, 2H), 6.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 250]

2-[5-(2-ベンゾイルエチル) フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 250)

(工程 1) 実施例 245 の工程 4 で得られた 2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (250 mg, 0.69 mmol) をトルエン (7.0 mL) に溶解し、(ベンゾイルメチレン) トリフェニルホスホラン (520 mg, 1.4 mmol) を加えて、加熱還流下で、5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4 ~ 1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソ-3-フェニルプロパー-1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (310 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.71-6.73 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42-7.63 (m, 5H), 8.06-8.09 (m, 2H).

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソ-3-フェニルプロパー-1-エン-1-イル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (310 mg, 0.66 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリス(トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド (45 mg, 0.049 mmol) およびトリエチルシラン (0.81 mL, 4.9 mmol) を加えて、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4)にて精製し、2-[5-(2-ベンゾイルエチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (210 mg, 68%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-[5-(2-ベンゾイルエチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (70 mg, 0.15 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 250 (50 mg, 88%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37-7.51 (m, 5H), 7.92-7.94 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 379 (M-H)⁺.

[実施例 251]

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 251)

実施例 245 と同様にして、実施例 245 の工程 4 で得られた 2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (67 mg, 0.18 mmol) から、N-メチルピペラジン (0.03 mL, 0.26 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 0.71 mmol) および 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 251 (28 mg, 43%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.96 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 3.29 (br s, 3H), 3.62-4.00 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 6.30 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 361 (M+H)⁺.

[実施例 252]

2-[5-(N, N-ジエチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 252)

実施例 2 4 5 と同様にして、実施例 2 4 5 の工程 4 で得られた 2- (5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (58 mg, 0.16 mmol) から、ジエチルアミン (0.03 mL, 0.41 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 0.71 mmol) および 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) を用いて、2- [5- (N, N-ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 2 5 1 (21 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 3.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 5 3]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (ヒドロキシイミノメチル) フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 2 5 3)

(工程 1) 実施例 2 4 5 の工程 4 で得られた 2- (5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (50 mg, 0.14 mmol) をピリジン (2.0 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン・塩酸塩 (15 mg, 0.20 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2- [5- (ヒドロキシイミノメチル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (52 mg, 98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 5.13 (s, 1.4H), 3.71-3.63 (m, 5H), 5.14 (s, 0.6H), 7.98 (s, 1H), 5.18 (s, 1.4H), 5.19 (s, 0.6H), 6.83-6.54 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- [5- (ヒドロキシイミノメチル) フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (52 mg, 0.13 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 2 5 3 (27 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 6.23 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.3H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.7H), 6.25 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.7H), 6.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.3H), 6.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.3H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.7H), 7.30 (s, 0.7H), 7.88 (s, 0.3H); APCI-MS (m/z): 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 5 4]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (メトキシイミノメチル) フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 2 5 4)

(工程 1) 実施例 2 5 3 の工程 1 と同様にして、実施例 2 4 5 の工程 4 で得られた 2

ー (5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (72 mg, 0.20 mmol) から、ピリジン (2.0 mL) およびO-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (20 mg, 0.24 mmol) を用いて、2-[5-(メトキシイミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (75 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 2.1H), 3.42 (s, 0.9H), 3.48 (s, 2.1H), 3.49 (s, 0.9H), 3.64-3.63 (m, 5H), 3.94 (s, 2.1H), 4.05 (s, 0.9H), 5.13 (s, 1.4H), 5.13 (s, 0.6H), 5.17 (s, 1.4H), 5.18 (s, 0.6H), 6.51-6.83 (m, 4H), 7.37 (s, 0.3H), 7.92 (s, 0.7H); APCI-MS (m/z): 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[5-(メトキシイミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (75 mg, 0.19 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物254 (55 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 5.33 (s, 3H), 6.23 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.3H), 6.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.7H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.3H), 7.16 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.7H), 7.29 (s, 0.7 H), 7.87 (s, 0.3H); APCI-MS (m/z): 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例255]

2-(フラン-2-イル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物255)

(工程1) 実施例1の工程2で得られた2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.35 mmol) をトルエン (4.0 mL) に溶解し、トリブチル (フラン-2-イル) スズ (250 mg, 0.71 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (32 mg, 0.035 mmol) およびトリフェニルホスフィン (37 mg, 0.14 mmol) を加えて、加熱還流下で、6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、さらに2時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、2-(フラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (73 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.43 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.0, 0.7$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-(フラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (73 mg, 0.21 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を

用いて、化合物 255 (28 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.50 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.3, 0.82$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.8, 0.82$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 256]

6-エチル-4-(フラン-2-イル)-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 256)

(工程 1) 実施例 243 の工程 1 と同様に、2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (4.5 g, 17 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (640 mg, 17 mmol) およびジエチルエーテル (100 mL) を用いて、2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (3.8 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (br s, 1H), 2.81 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 243 の工程 2 と同様に、上記で得られた 2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール (2.4 g, 8.8 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.0 g, 25 mmol)、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (2.9 mL, 19 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-1-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49-1.83 (m, 6H), 2.63 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 416 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 の工程 2 と同様に、上記で得られた 2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-1-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 5.3 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (1.0 g, 5.6 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、2-ブロモ-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (2.1 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.86-1.49 (m, 6H), 2.72 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H).

(工程 4) 実施例 235 の工程 2 と同様に、上記で得られた 2-ブロモ-4-エチル-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (150 mg, 0.34 mmol) から、ビスト

リフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド (200 mg, 0.29 mmol) およびトリブチル(フラン-2-イル)スズ (0.3 mL, 0.96 mmol) を用いて、4-エチル-2-(フラン-2-イル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (92 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.48-1.90 (m, 6H), 2.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.49-3.52 (m, 6H), 3.80 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.32 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 20, 0.7$ Hz, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた4-エチル-2-(フラン-2-イル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (92 mg, 0.20 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物256 (43 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.29 (dd, $J = 3.1, 0.55$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.8, 0.55$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例257]

2-[2-エチル-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物257)

(工程1) 2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (370 mg, 1.2 mmol) をメタノール (6.0 mL) に溶解し、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を2mol/L塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、2-ブromo-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸を得た。得られた化合物をクロロホルム (12 mL) に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (230 mg, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (190 mg, 1.2 mmol) およびN-(2-メトキシエチル)メチルアミン (0.13 mL, 1.2 mmol) を順次加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2-[2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (390 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.33-3.47 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.71 (m, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2- [2-エチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (390 mg, 1.1 mmol) をクロロホルムに溶解し、-30℃で攪拌しながら、ヨウ素 (310 mg, 1.2 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (520 mg, 1.2 mmol) を加えて、1時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温に昇温しながら2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2- [2-エチル-6-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (310 mg, 59%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.08 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.28-3.66 (m, 15H), 5.17 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.86 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 482 (M+H)⁺.

(工程 3) 実施例 235 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- [2-エチル-6-ヨード-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (310 mg, 0.62 mmol) から、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (50 mg, 0.07 mmol) およびトリブチル (フラン-2-イル) スズ (0.3 mL, 0.96 mmol) を用いて、2- [2-エチル-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (240 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 3.32-3.40 (m, 8H), 3.49-3.58 (m, 7H), 5.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.47 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 422 (M+H)⁺.

(工程 4) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- [2-エチル-6- (フラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (240 mg, 0.54 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 257 (110 mg, 61%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.46-3.62 (m, 6H), 5.47 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 332 (M-H)⁻.

[実施例 258]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物 258)

(工程 1) 実施例 245 の工程 4 で得られた 2- (5-ホルミルフラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.44 g, 1.2 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を 4℃まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリ

ウム (45 mg, 1.2 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸 (10 mL) を加えて、クロロホルム (0.10 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.36 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 349 (M-OH) $^+$.

(工程2) 上記で得られた2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (70 mg, 0.19 mmol) を2-プロパノール (3.0 mL) に溶解し、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を加えて、室温で20分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、実施例258 (52 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.55 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.04 (br.s, 2H), 6.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 261 (M-OH) $^+$.

[実施例259]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物259)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた2- (5-ホルミルフラン-2-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.13 g, 0.36 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、(ベンゾイルメチレン) トリフェニルホスホラン (0.18 g, 0.47 mmol) を加えて、110°Cで10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [5- (3-オキソ-3-フェニルプロパー1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.16 g, 96%) を得た。

APCI-MS (m/z): 467 (M+H) $^+$.

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [5- (3-オキソ-3-フェニルプロパー1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.23 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム/酢酸=2/10/0.1) にて精製し、2- [5- (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フ

エニル酢酸メチル (69 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04-2.15 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.09 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 471 ($M+H$) $^+$.

(工程3) 上記で得られた2-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (68 mg, 0.15 mmol) をメタノール (2.5 mL) に溶解し、溶液を4°Cまで冷却した後、10% 塩酸のメタノール溶液 (2.5 mL) を加えて、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。さらに、反応混合物に4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/9)にて精製し、化合物259 (21 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.00-2.07 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.53 (s, 5H), 3.67 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.31 (br.s, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 383 ($M+H$) $^+$.

[実施例260]

3-{5-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル (化合物260)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.19 g, 0.52 mmol) をトルエン (5.0 mL) に溶解し、(カルボメトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (0.21 g, 0.63 mmol) を加えて、80°Cで5時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン~酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2)にて精製し、3-{5-[6-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (0.12 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.26 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 421 ($M+H$) $^+$.

(工程2) 上記で得られた3-{5-[6-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (0.12 g, 0.29 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (46 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2)にて精製し、3-{5-[6-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル (0.12 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ (ppm) 2.68 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 391 (M-OMe).

(工程3) 上記で得られた3- {5- [6- (メトキシカルボニルメチル) -2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル (0.12 g, 0.28 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、10% 塩酸のメタノール溶液 (7.0 mL) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物260 (65 mg, 68%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.38 (br.s, 2H); APCI-MS (m/z): 335 (M+H)⁺.

[実施例261]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物261)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた2- (5-ホルミルフラン-2-イル) -3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.14 g, 0.39 mmol) をトルエン (5.0 mL) に溶解し、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (0.15 g, 0.46 mmol) を加えて、80°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (3-オキソブター-1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.13 g, 83%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (3-オキソブター-1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.13 g, 0.32 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (46 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.12 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H);

APCI-MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [5- (3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.27 mmol) をメタノール (2.0 mL) に溶解し、10% 塩酸のメタノール溶液 (2.0 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水 (30 mL) を加えて分液した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、さらに結晶化 (ジイソプロピルエーテル) することにより、化合物 261 (65 mg, 60%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.79-2.96 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 317 (M-H)⁺.

[実施例 262]

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸 (化合物 262)

実施例 261 で得られる化合物 261 (20 mg, 0.063 mmol) をアセトニトリル (2.0 mL) に溶解し、4mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 4.0 mmol) を加えて、60°C で3時間攪拌した。反応液に3mol/L 塩酸 (4.0 mL) を加えて、クロロホルム (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/6) にて精製し、化合物 262 (10 mg, 52%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.86 (br.s, 4H), 3.49 (s, 2H), 6.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H).

[実施例 263]

2- [5- (アミノメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 263)

(工程 1) 実施例 258 の工程 1 で得られる 2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.37 g, 1.0 mmol) を、トルエン (10 mL) に溶解し、N- (アリルオキシカルボニル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.44 g, 1.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.39 g, 1.5 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.30 mL, 1.5 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、2- {5- [N- (アリルオキシカルボニル) -N- (2-ニトロベンゼンスルホン) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.60 g, 93%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.68 (s,

2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.16-5.27 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69-7.90 (m, 3H), 8.30-8.33 (m, 1H); FAB-MS (m/z): 635 ($M+H$)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 2- {5- [N- (アリルオキシカルボニル) -N- (2-ニトロベンゼンスルホニル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.60 g, 0.95 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.26 g, 1.9 mmol) およびチオフェノール (0.13 mL, 1.2 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に水 (0.10 L) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、2- {5- [N- (アリルオキシカルボニル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.34 g, 80%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (dd, $J = 3.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 3.0, 17.1$ Hz, 1H), 5.57 (br.s, 1H), 5.91 (ddt, $J = 10.2, 17.1, 5.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 450 ($M+H$)⁺.

(工程 3) 上記で得られた 2- {5- [N- (アリルオキシカルボニル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.34 g, 0.76 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (44 mg, 0.038 mmol)、トリフェニルホスフィン (53 mg, 0.20 mmol) およびピペリジン (0.32 mL, 3.8 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、2- [5- (アミノメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.20 g, 72%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 349 ($M-NH_2$)⁺.

(工程 4) 上記で得られた 2- [5- (アミノメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.18 g, 0.49 mmol) を 5% 塩酸のメタノール溶液 (10 mL) に溶解し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/6) にて精製し、化合物 263 (67 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.55 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 276 ($M-H$)⁺.

[実施例 2 6 4]

2- [5- (N-アセチルアミノメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 2 6 4)

実施例 2 6 3 の工程 2 で得られる 2- {5- [N- (アリルオキシカルボニル) アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (30 mg, 0.067 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (4.5 mg, 0.0039 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.0 mg, 0.023 mmol) およびピペリジン (0.032 mL, 0.38 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。さらに、反応混合物に無水酢酸 (0.10 mL, 1.1 mmol) およびピリジン (0.10 mL, 1.2 mmol) を加えて、4 時間攪拌した後、メタノールを加えて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (50 mL) に溶解し、1 mol/L 塩酸 (4.0 mL) を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1) にて精製し、2- [5- (N-アセチルアミノメチル) フラン-2-イル] -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物を 5% 塩酸のメタノール溶液 (2.0 mL) に溶解し、室温で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 2 6 4 (4.0 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.97 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 318 (M^+H^-).

[実施例 2 6 5]

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6- [5- (3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物 2 6 5)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.10 g, 0.37 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (0.20 g, 1.1 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間攪拌した後、さらに N-ブロモコハク酸イミド (0.29 g, 1.6 mmol) を加えて、60°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、2, 6-ジブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.10 g, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.52 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.23 (s, 4H), 7.02 (s, 1H).

(工程 2) 上記で得られる 2, 6-ジブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.28 g, 0.66 mmol) をトルエン (3.5 mL) に溶解し、トリブチル [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] スズ (0.30 g, 0.70 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (60 mg, 0.066 mmol) およびトリフェニルホスフィン (70 mg, 0.27 mmol) を加えて、室温で 0.5 時間攪拌した後、

加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (0.10 L) および飽和フッ化カリウム水溶液 (5.0 mL) を加えて、0.5時間攪拌し、濾過した。濾液を分液し、有機層を3mol/L塩酸 (50 mL) および水 (50 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2) にて精製し、2-ブロモ-6-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.13 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 443 (^{79}Br), 445 (^{81}Br) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程3) 上記で得られる2-ブロモ-6-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.14 g, 0.31 mmol) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解し、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (0.19 g, 0.61 mmol) を加えて、60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-[5-(3-オキシブター-1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.14 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 483 (^{79}Br), 485 (^{81}Br) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程4) 上記で得られたアルゴン雰囲気下、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-[5-(3-オキシブター-1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.23 mmol) をトルエン (2.0 mL) に溶解し、トリエチルシラン (0.15 mL, 0.94 mmol) およびトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド (30 mg, 0.032 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~酢酸エチル) にて精製し、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-[5-(3-オキシブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物を10% 塩酸のメタノール溶液 (5.0 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物265 (33 mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 395 (^{79}Br), 397 (^{81}Br) ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例266]

2-[5-(*N*-アセチルアミノメチル) フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸 (化合物266)

実施例 264 で得られる 2-[5-(N-アセチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (45 mg, 0.15 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.20 mL, 2.12 mmol) およびピリジン (0.20 mL, 2.5 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 mL) を加えて、0.5 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 4.0 mmol) を加えて、40°C で 4 時間攪拌した。反応液に 3 mol/L 塩酸 (3.0 mL) を加えて、減圧下で濃縮し、得られた残渣を HP-20 (三菱化学工業; 水 ~ アセトニトリル/水 = 1/4) にて精製し、化合物 266 (23 mg, 23%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.93 (s, 3H), 3.48 (br.s, 2H), 4.15 (br.s, 2H), 6.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H); APCIMS (m/z): 304 (M-H)⁺.

[実施例 267]

3-{5-[5-ブromo-2,4-ジヒドロキシ-6-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチル (化合物 267)

(工程 1) 実施例 265 の工程 3 で得られる 2-ブromo-6-(5-ホルミルフラン-2-イル)-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.25 mmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液に (カルボメトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (0.17 g, 0.51 mmol) を加えて、60°C で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン ~ 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3-{5-[3-ブromo-2-(メトキシカルボニルメチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (0.12 g, 93%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 499 (⁷⁹Br), 501 (⁸¹Br) (M+H)⁺.

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3-{5-[3-ブromo-2-(メトキシカルボニルメチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (89 mg, 0.18 mmol) のトルエン (2.0 mL) 溶液にトリエチルシラン (0.15 mL, 0.94 mmol) とトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (30 mg, 0.032 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン ~ 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3-{5-[3-ブromo-2-(メトキシカルボニルメチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を 10% 塩酸のメタノール溶液 (5.0 mL) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 267 (35 mg, 48%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz,

2H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H) 6.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 411 (⁷⁹Br), 413 (⁸¹Br) (M-H).

[実施例 268]

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(3-ヒドロキシイミノブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 268)

(工程 1) 実施例 253 の工程 1 と同様にして、実施例 261 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (100 mg, 0.24 mmol) から、ピリジン (2.0 mL) およびヒドロキシアミン・塩酸塩 (30 mg, 0.40 mmol) を用いて、2-[5-(3-ヒドロキシイミノブチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (96 mg, 96%) を得た。

APCI-MS (m/z): 422 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-[5-(3-ヒドロキシブチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (96 mg, 0.22 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 268 (60 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.79 (s, 1.2H), 1.80 (s, 1.8H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.04-6.06 (m, 1H), 6.22-6.27 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 334 (M+H)⁺.

[実施例 269]

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(3-メトキシイミノブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 269)

(工程 1) 実施例 253 の工程 1 と同様にして、実施例 261 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.13 mmol) から、ピリジン (2.0 mL) および O-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (20 mg, 0.24 mmol) を用いて、2-[5-(3-メトキシイミノブチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (53 mg, 94%) を得た。

APCI-MS (m/z): 436 (M+H)⁺

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-[5-(3-メトキシイミノブチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.12 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 269 (35 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.80 (s, 1.5H), 1.82 (s, 1.5H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.76 (s, 3H),

6.05-6.09 (m, 1H), 6.18-6.31 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 348 (M+H)⁺.

[実施例 270]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(2-ナフチル)フェニル酢酸メチル (化合物 270)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (93 mg, 0.27 mmol) から、2-ナフタレンボロン酸 (70 mg, 0.41 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-ナフチル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 270 (39 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.33 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 307 (M-H)⁺.

[実施例 271]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(ジベンゾフラン-4-イル)フェニル酢酸メチル (化合物 271)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (94 mg, 0.27 mmol) から 4-ジベンゾフランボロン酸 (85 mg, 0.40 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) を用いて、2-(ジベンゾフラン-4-イル)-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 271 (67 mg, 72%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.33 (s, 5H), 6.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H), 7.96-8.04 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 347 (M-H)⁺.

[実施例 272]

3, 5-ジヒドロキシ-2-(1-ナフチル)フェニル酢酸メチル (化合物 272)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (95 mg, 0.27 mmol) から、1-ナフタレンボロン酸 (70 mg, 0.41 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(1-ナフチル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩化水素の 1, 4-ジ

オキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 272 (39 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22-7.50 (m, 5H), 7.84 (m, 2H); FAB-MS (m/z): 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 273]

2- (1, 3-ベンゾジオキソラン-5-イル) -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 273)

実施例 1 の工程 3 と同様に、実施例 1 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (100 mg, 0.29 mmol) から、3, 4- (メチレンジオキシ) フェニルボロン酸 (73 mg, 0.44 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2- (1, 3-ベンゾジオキソラン-5-イル) -3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様に、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 273 (61 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.27 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 274]

3, 5-ジヒドロキシ-2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (化合物 274)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 と同様に、2-ブロモ-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (190 mg, 0.56 mmol) から、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (51 mg, 0.056 mmol)、トリブチル (2-チエニル) スズ (0.36 mL, 1.1 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (130 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 5.0, 3.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様に、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (130 mg, 0.37 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 274 (63 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.46 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.37 (br s, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.98 (dd, $J = 3.6, 1.3$ Hz,

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 (dd, $J = 5.0, 3.6$, Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 263 (M-H).

[実施例 275]

6-エチル-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-(2-チエニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 275)

(工程 1) 実施例 235 の工程 2 と同様にして、実施例 174 の工程 2 で得られた 2-ブロモ-4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}ベンゼン (140 mg, 0.29 mmol) から、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (200 mg, 0.29 mmol) およびトリブチル (2-チエニル) スズ (0.3 mL, 0.95 mmol) を用いて、4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]エチル}-2-(2-チエニル)ベンゼン (92 mg, 66%) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 5.1, 3.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 3.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.87-3.60 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.74-1.47 (m, 6H), 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4-エチル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシエチル]エチル}-2-(2-チエニル)ベンゼン (90 mg, 0.18 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 275 (56 mg, 70%) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 307 (M-H).

[実施例 276]

6-エチル-4-(6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 276)

(工程 1) 4-エチルレソルシノール (3.1 g, 22 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (10 mL, 57 mmol) およびメトキシメチルクロリド (3.8 mL, 50 mmol) を加えて、室温で 8 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、1-エチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (3.0 g, 60%) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J = 7.5$ Hz,

2H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 1-エチルー 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (2.9 g, 13 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、N-ブromoこはくイミド (2.5 g, 14 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、5-ブromo-1-エチルー 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (3.7 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 5-ブromo-1-エチルー 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (570 mg, 1.9 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、 -78°C で攪拌しながら、1.5mol/L *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (1.9 mL, 2.9 mL) を加えて、30 分間攪拌した。反応液に 2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (430 mg, 2.8 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査にジクロロメタン (30 mL) および二クロム酸ピリジニウム (1.0 g, 2.7 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、5-エチルー 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル=2-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン (450 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.56 (dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H).

(工程 4) 上記で得られた 5-エチルー 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル=2-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン (20 mg, 0.069 mmol) をエタノール (2.0 mL) に溶解し、ヒドラジン・水和物 (0.05 mL, 1.0 mmol) を加えて、加熱還流下で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、えられた残査を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1) にて精製し、1-エチルー 5-(6-メトキシ-1*H*-インダゾール-3-イル)-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (14 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.70-6.81 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

(工程 5) 上記で得られた 1-エチルー 5-(6-メトキシ-1*H*-インダゾール-3-イル)-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (14 mg, 0.037 mmol) をメ

タノール (1.0 mL) 溶解し、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水層を酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残査をクロロホルムで結晶化し、化合物 276 (10 mg, 95 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 285 (M+H)⁺.

[実施例 277]

6-エチル-4-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 277)

(工程1) 実施例 276 の工程3と同様にして、実施例 276 の工程2で得られた5-ブromo-1-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (420 mg, 1.4 mmol) から、1.5mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.4 mL, 2.1 mmol)、2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド (280 mg, 1.7 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を用いて、を得た。さらに得られた化合物をニクロム酸ピリジニウム (750 mg, 2.0 mmol) およびジクロロメタン (15 mL) で処理し、5-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル=2-フルオロ-3-ニトロフェニル=ケトン (160 mg, 29%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H).

(工程2) 実施例 276 の工程4と同様にして、上記で得られた5-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル=2-フルオロ-3-ニトロフェニル=ケトン (55 mg, 0.14 mmol) から、ヒドラジン・水和物 (0.05 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) およびエタノール (1.0 mL) を用いて、1-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-5-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン (37 mg, 68 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

(工程3) 実施例 1 の工程4と同様にして、上記で得られた1-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-5-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン (37 mg, 0.096 mmol) から、4mol/L塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) を用いて、化合物 277 (25 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 300 (M+H)⁺.

[実施例 278]

4-ベンゾイミダゾール-2-イル-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 278)

(工程 1) 4-エチルレソルシノール (10 g, 73 mmol) をアセトン (250 mL) に溶解し、炭酸カリウム (30 g, 220 mmol) および臭化アリル (15 mL, 170 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9) にて精製し、2,4-ビス (アリルオキシ) -1-エチルベンゼン (15 g, 95 %) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 4H), 5.24-5.30 (m, 2H), 5.37-5.46 (m, 2H), 5.99-6.31 (m, 2H), 6.42-6.46 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2,4-ビス (アリルオキシ) -1-エチルベンゼン (10 g, 47 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (8.0 mL, 86 mmol) を加えて、80°C で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣に破碎氷を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、2,4-ビス (アリルオキシ) -5-エチルベンズアルデヒド (10 g, 89 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.14-4.64 (m, 4H), 5.30-5.35 (m, 2H), 5.40-5.48 (m, 2H), 6.00-6.12 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 2,4-ビス (アリルオキシ) -5-エチルベンズアルデヒド (4.0 g, 16 mmol) を tert-ブタノール (50 mL) とジクロロメタン (10 mL) と水 (10 mL) の混合溶液に溶解し、リン酸水素ナトリウム (3.9 g, 33 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (8.0 mL, 76 mmol)、亜塩素酸 (4.5 g, 50 mmol) を順に加えて、36 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をトリチレーション (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4) し、2,4-ビス (アリルオキシ) -5-エチル安息香酸 (3.8 g, 90 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 2H), 5.31-5.51 (m, 4H), 5.98-6.13 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

(工程 4) 上記で得られた 2,4-ビス (アリルオキシ) -5-エチル安息香酸 (300 mg, 1.1 mmol) をオキシ塩化リン (5.0 mL) に溶解し、o-フェニレンジアミン (150 mg, 1.4 mmol) を加えて、2 時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下で留去した後、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9~1/4）にて精製し、2, 4-ビス（アリルオキシ）-5-（ベンゾイミダゾール-2-イル）-1-エチルベンゼン（311 mg, 86 %）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 5.29-5.54 (m, 4H), 6.01-6.21 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H).

（工程5）上記で得られた2, 4-ビス（アリルオキシ）-5-（ベンゾイミダゾール-2-イル）-1-エチルベンゼン（47 mg, 0.14 mmol）をジクロロメタン（3.0 mL）に溶解し、-78℃で攪拌しながら1.0mol/L臭化ボランの*n*-ヘキサン溶液（0.5 mL, 0.5 mmol）を加えて、20分間攪拌した。反応液に水を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2）にて精製し、化合物278（29 mg, 82%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.63 (s, 1H); APCI-MS (m/z): (M+H)⁺.

[実施例279]

6-エチル-4-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）ベンゼン-1, 3-ジオール（化合物279）

（工程1）実施例278の工程4と同様にして、実施例278の工程3で得られた2, 4-ビス（アリルオキシ）-5-エチル安息香酸（130 mg, 0.50 mmol）から、*N*-フェニル-*o*-フェニレンジアミン（110 mg, 0.60 mmol）およびオキシ塩化リン（5.0 mL）を用いて、2, 4-ビス（アリルオキシ）-1-エチル-5-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）ベンゼン（140 mg, 69 %）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.97-5.07 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.46 (s, 1H), 7.88 (m, 1H).

（工程2）実施例278の工程5と同様にして、上記で得られた2, 4-ビス（アリルオキシ）-1-エチル-5-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）ベンゼン（140 mg, 0.34 mmol）から、1.0mol/L臭化ボランの*n*-ヘキサン溶液（1.0 mL, 1.0 mmol）およびジクロロメタン（5.0 mL）を用いて、化合物279（83 mg, 73%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 331 (M+H)⁺.

[実施例 280]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-クロロ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 280)

実施例 230 で得られる化合物 230 (79.6 mg, 0.240 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (48.7 mg, 0.538 mmol) およびスルファミン酸 (102 mg, 1.05 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 280 (22.7 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.40-3.60 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 1H), 5.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 365 (M-H).

[実施例 281]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 281)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 233 の工程 4 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-ヨードベンゼン (540 mg, 0.70 mmol)、2- (3-ヒドロキシフェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (32 mg, 1.5 mmol)、炭酸セシウム (98 mg, 3.0 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (30 mg, 0.038 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (330 mg, 64%) を得た。

APCI-MS (m/z): 737 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 218 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (330 mg, 0.45 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (110 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で 11 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1/0~20/1) にて精製し、化合物 281 (129 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J = 7.2$ Hz,

2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 4H), 3.54-3.64 (m, 2H), 4.70-4.84 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.44-6.54 (m, 2H), 6.58-6.66 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 375 (M-H)⁺.

[実施例 282]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4-(3-フルオロフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 282)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 233 の工程 4 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-ヨードベンゼン (270 mg, 0.351 mmol) から、3-フルオロフェニルボロン酸 (103 mg, 0.736 mmol)、炭酸セシウム (492 mg, 1.51 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (15.0 mg, 0.0191 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-(3-フルオロフェニル) ベンゼン (142 mg, 55%) を得た。

APCI-MS (m/z): 739 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-(3-フルオロフェニル) ベンゼン (141 mg, 0.191 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で11時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水 = 100/10/1) にて精製し、化合物 282 (45.5 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.25-3.50 (m, 4H), 3.50-3.75 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.84 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.80-7.20 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 363 (M-H)⁺.

[実施例 283]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-(3, 5-ジメチルフェニル) -6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 283)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 233 の工程 4 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-ヨードベンゼン (270 mg, 0.351 mmol) から、3, 5-ジメチルフェニルボロン酸 (111 mg, 0.740 mmol)、炭酸セシウム (492 mg, 1.51 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (15.0 mg, 0.0191 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベ

ンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2 - (3, 5-ジメチルフェニル) - 4-エチルベンゼン (161 mg, 61%) を得た。

APCI-MS (m/z): 749 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2-(3, 5-ジメチルフェニル) ベンゼン (161 mg, 0.215 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で11時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 283 (77.4 mg, 93%) を得た。

APCI-MS (m/z): 387 (M-H)⁻.

[実施例 284]

4-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-5-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 284)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例233の工程4で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2-ヨードベンゼン (360 mg, 0.468 mmol) から、3-アセチルアミノフェニルボロン酸 (176 mg, 0.983 mmol)、炭酸セシウム (661 mg, 2.03 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (18.0 mg, 0.0229 mmol) を用いて、2-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチルベンゼン (233 mg, 64%) を得た。

APCI-MS (m/z): 778 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた 2-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチルベンゼン (233 mg, 0.300 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (54 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で11時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 284 (80.4 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.40-2.80 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 418 (M+H)⁺.

[実施例 285]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -6-クロロ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 285)

(工程 1) 実施例 218 の工程 2 と同様にして、実施例 230 工程 3 で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-フェニルフェニル] エタナール (2.35 g, 5.76 mmol) から、(-) -1, 4-ジ-*O*-ベンジル-L-トレイトール (2.61 g, 8.64 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (401 mg, 1.73 mmol) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -2-フェニルベンゼン (2.64 g, 66%) を得た。

APCI-MS (m/z): 693 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -2-フェニルベンゼン (868 mg, 1.25 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (400 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で11時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (154 mg, 37%) を得た。

APCI-MS (m/z): 331 (M-H)⁻.

(工程 3) 上記で得られた 5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (154 mg, 0.463 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) および水 (4 mL) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (88.9 mg, 0.983 mmol) およびスルファミン酸 (138 mg, 1.42 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 285 (80.4 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60-2.85 (m, 2H), 3.20-3.70 (m, 6H), 4.65-4.85 (m, 2H), 5.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 9.20 (brs, 1H), 9.91 (brs, 1H); APCI-MS (m/z): 365 (M-H)⁻.

[実施例 286]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -6-エチル-4-(3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 286)

(工程 1) 実施例 2 1 8 の工程 2 と同様にして、実施例 2 3 3 の工程 2 で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタナール (2.10 g, 5.82 mmol) から、(+)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-D-トレイトール (2.64 g, 8.73 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (406 mg, 1.75 mmol) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -2-エチルベンゼン (1.35 g, 36%) を得た。

APCI-MS (*m/z*): 645 (*M*+*H*)⁺.

(工程 2) 実施例 2 3 3 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -2-エチルベンゼン (1.35 g, 2.10 mmol) から、ヨウ素 (640 mg, 2.52 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (1.10 g, 2.56 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-エチル-2-ヨードベンゼン (1.01 g, 63%) を得た。

APCI-MS (*m/z*): 771 (*M*+*H*)⁺.

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-エチル-2-ヨードベンゼン (500 mg, 0.649 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (207 mg, 1.36 mmol)、炭酸セシウム (910 mg, 2.79 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (26.0 mg, 0.0331 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-エチル-2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (290 mg, 59%) を得た。

APCI-MS (*m/z*): 751 (*M*+*H*)⁺.

(工程 4) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } -4-エチル-2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (290 mg, 0.386 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 2 8 6 (104 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.26-3.46 (m, 4H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.70-4.88 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*): 389 (*M*-*H*)⁺.

[実施例 2 8 7]

6-アセチル-5-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール
(化合物287)

(工程1) 実施例233の工程4と同様にして、実施例285の工程1で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-フェニルベンゼン(1.76 g, 2.54 mmol)から、ヨウ素(840 mg, 3.30 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.42 g, 3.30 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-ヨード-2-フェニルベンゼン(1.52 g, 78%)を得た。

APCI-MS (m/z): 819 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-ヨード-2-フェニルベンゼン(1.21 g, 1.48 mmol)をジエチルエーテル(15 mL)に溶解し、溶液を-78°Cまで冷却した。得られた溶液に1.56 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.42 mL, 2.22 mmol)を加えて、5分間同温度で攪拌した後、塩化アセチル(0.210 mL, 2.96 mmol)を加えて、同温度で更に2時間攪拌した反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1)にて精製し、4-アセチル-1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-フェニルベンゼン(190 mg, 17%)を得た。

APCI-MS (m/z): 735 (M+H)⁺.

(工程3) 上記で得られた4-アセチル-1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-フェニルベンゼン(190 mg, 0.259 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(140 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=100/10/1)にて精製し、化合物287(106 mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 2.50-2.80 (m, 2H), 3.20-3.65 (m, 6H), 4.60-4.90 (m, 3H), 7.06-7.40 (m, 5H), 9.41 (brs, 1H), 9.84 (brs 1H);
APCI-MS (m/z): 373 (M-H)⁻.

[実施例288]

5-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-6-エチル-4-(3-カルバモイルフェニル)ベンゼン

- 1, 3-ジオール (化合物 288)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 233 の工程 4 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2-ヨードベンゼン (1.20 g, 1.56 mmol) から、3-ホルミルフェニルボロン酸 (490 mg, 3.28 mmol)、炭酸セシウム (2.19 g, 6.71 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (62.0 mg, 0.0780 mmol) を用いて、4-エチル-1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2 - (3-ホルミルフェニル) ベンゼン (622 mg, 53%) を得た。

APCI-MS (m/z): 749 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2 - (3-ホルミルフェニル) ベンゼン (640 mg, 0.856 mmol) を tert-ブチルアルコール (5 mL) と 2-メチル-2-ブテン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.00 g, 11.1 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (1.00 g, 10.3 mmol) および水 (1.0 mL) を加えて、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2 - (3-カルボキシフェニル) - 4-エチルベンゼン (657 mg, 100%) を得た。

APCI-MS (m/z): 765 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2 - (3-カルボキシフェニル) - 4-エチルベンゼン (217 mg, 0.284 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (192 mg, 1.42 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (109 mg, 0.568 mmol) および濃アンモニア水 (0.067 mL, 0.966 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} - 2 - (3-カルバモイルフェニル) - 4-エチルベンゼン (130 mg, 60%) を得た。

APCI-MS (m/z): 764 (M+H)⁺.

(工程 4) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 S, 5 S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -

2- (3-カルバモイルフェニル) - 4-エチルベンゼン (130 mg, 0.170 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (90.0 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 288 (54.2 mg, 79%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.45-3.70 (m, 2H), 4.60-4.85 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 3H), 7.64 (brs, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.91 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.07 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 404 (M+H)⁺.

[実施例 289]

5- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキサラン-2-イル] メチル} - 6-エチル-4- [3- (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 289)

(工程 1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 288 の工程 2 で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキサラン-2-イル] メチル} - 2- (3-カルボキシフェニル) - 4-エチルベンゼン (217 mg, 0.284 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (192 mg, 1.42 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (109 mg, 0.568 mmol) および 40%メチルアミンのメタノール溶液 (0.042 mL, 0.852 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキサラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2- [3- (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (153 mg, 69%) を得た。

APCI-MS (m/z): 778 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 3- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3-ジオキサラン-2-イル] メチル} - 4-エチル-2- [3- (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (153 mg, 0.197 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 289 (59.3 mg, 72%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.00-3.70 (m, 6H), 4.60-4.80 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 8.35 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H); APCI-MS (m/z): 418 (M+H)⁺.

[実施例 290]

5- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキサラン-2-イル] メチル} - 4- [3- (ジメチルカルバモイル) フェニル] - 6-エ

チルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 290)

(工程1) 実施例288の工程3と同様にして、実施例288の工程2で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-4-エチルベンゼン (217 mg, 0.284 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (192 mg, 1.42 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (109 mg, 0.568 mmol) および50%ジメチルアミン水溶液 (0.077 mL, 0.852 mmol) を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-4-エチルベンゼン (156 mg, 69%) を得た。

APCI-MS (m/z): 792 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4S, 5S)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-ジメチルカルバモイルフェニル)ベンゼン (156 mg, 0.197 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物290 (44.9 mg, 53%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 6H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.05-7.45 (m, 4H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 432 (M+H)⁺.

[実施例291]

5-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-6-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物291)

(工程1) 実施例286の工程1で得られる3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-エチルベンゼン (3.00 g, 4.63 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、N-ブromosuccinimide (906 mg, 5.09 mmol) を加えて、同温度で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/0~10/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-ブromo-4-エチルベンゼン (3.08 g, 92%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.84 (q, J = 7.3 Hz,

2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.52-3.69 (m, 4H), 4.01-4.16 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.16-7.46 (m, 20H).

(工程2) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-ブromo-4エチルベンゼン(600 mg, 0.831 mmol)から、4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸(207 mg, 1.34 mmol)、炭酸セシウム(1.17 g, 3.59 mmol)およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(32.0 mg, 0.0407 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ベンゼン(516 mg, 83%)を得た。

APCI-MS (m/z): 753 (M+H)⁺.

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ベンゼン(500 mg, 0.665 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(200 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=90/10/1)にて精製し、化合物291(252 mg, 64%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.20-2.25 (m, 3H), 2.40-2.70 (m, 4H), 3.20-3.70 (m, 6H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.80-7.10 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 393 (M+H)⁺.

[実施例292]

5-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物292)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例291の工程1で得られる1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-ブromo-4エチルベンゼン(2.50 g, 3.46 mmol)から、3-ホルミルフェニルボロン酸(1.09 g, 7.27 mmol)、炭酸セシウム(4.85 g, 14.9 mmol)およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(140 mg, 0.178 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-ホルミルフェニル)ベンゼン(2.47 g, 95%)を得た。

APCI-MS (m/z): 749 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)

ー4, 5ービス (ベンジルオキシ)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー4ーエチルー2ー(3ーホルミルフェニル) ベンゼン (2.47 g, 3.30 mmol) をtertーブチルアルコール (19 mL) と2ーメチルー2ーブテン (19 mL) の混合溶媒に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (3.00 g, 33.3 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (3.00 g, 30.9 mmol) および水 (15.0 mL) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、1, 5ービス (ベンジルオキシ)ー3ー{[(4R, 5R)ー4, 5ービス (ベンジルオキシ)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー2ー(3ーカルボキシフェニル)ー4ーエチルベンゼン (3.20 g, 100%) を得た。

APCI-MS (m/z): 765 (M+H)⁺.

(工程3) 実施例288の工程3と同様にして、上記で得られた1, 5ービス (ベンジルオキシ)ー3ー{[(4R, 5R)ー4, 5ービス (ベンジルオキシ)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー2ー(3ーカルボキシフェニル)ー4ーエチルベンゼン (841 mg, 1.10 mmol) から、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (743 mg, 5.50 mmol)、1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩 (422 mg, 2.20 mmol) および50% ジメチルアミン水溶液 (0.300 mL, 3.74 mmol) を用いて、1, 5ービス (ベンジルオキシ)ー3ー{[(4R, 5R)ー4, 5ービス (ベンジルオキシ)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー2ー[3ー(ジメチルカルバモイル)フェニル]ー4ーエチルベンゼン (590 mg, 68%) を得た。

APCI-MS (m/z): 792 (M+H)⁺.

(工程4) 上記で得られた1, 5ービス (ベンジルオキシ)ー3ー{[(4R, 5R)ー4, 5ービス (ベンジルオキシ)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー2ー[3ー(ジメチルカルバモイル)フェニル]ー4ーエチルベンゼン (590 mg, 0.746 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=90/10/1) にて精製し、化合物292 (212 mg, 66%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.96 (brs, 6H), 3.25-3.70 (m, 6H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.05-7.50 (m, 4H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 432 (M+H)⁺.

[実施例293]

5ー{[(4R, 5R)ー4, 5ービス (ヒドロキシメチル)ー1, 3ージオキソランー2ーイル] メチル}ー4ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)ー6ーエチルベンゼンー1, 3ージオール (化合物293)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例286の工程2で得られた3, 5

ービス (ベンジルオキシ) - 1 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - エチル - 4 - ヨードベンゼン (400 mg, 0.520 mmol) から、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (191 mg, 1.10 mmol)、炭酸セシウム (730 mg, 2.24 mmol) およびビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.0254 mmol) を用いて、1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - エチルベンゼン (316 mg, 79%) を得た。

APCI-MS (m/z): 773 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られた 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - エチルベンゼン (316 mg, 0.665 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=90/10/1) にて精製し、化合物 293 (58.4 mg, 21%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.45-2.75 (m, 4H), 3.25-3.75 (m, 6H), 4.70-4.95 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.00-7.20 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 413 (M+H)⁺.

[実施例 294]

5 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 6 - エチル - 4 - [3 - (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 294)

(工程 1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 292 の工程 2 で得られた 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - (3 - カルボキシフェニル) ベンゼン (841 mg, 1.10 mmol) から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (743 mg, 5.50 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (422 mg, 2.20 mmol) および40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.170 mL, 3.74 mmol) を用いて、1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - [3 - (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (590 mg, 69%) を得た。

APCI-MS (m/z): 778 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - [3 - (メチルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (590 mg, 0.746 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を

加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 294 (259 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 3.25-3.65 (m, 6H), 4.70-4.85 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 8.36 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 418 ($M+H$) $^+$.

[実施例 295]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4- (3-カルバモイルフェニル) -6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 294)

(工程 1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 292 の工程 2 で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-カルボキシフェニル) ベンゼン (841 mg, 1.10 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (743 mg, 5.50 mmol) から、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (422 mg, 2.20 mmol) および濃アンモニア水 (0.260 mL, 3.74 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3-カルバモイルフェニル) -4-エチルベンゼン (665 mg, 79%) を得た。

APCI-MS (m/z): 764 ($M+H$) $^+$.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3-カルバモイルフェニル) -4-エチルベンゼン (665 mg, 0.871 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 295 (286 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.50-2.80 (m, 4H), 3.25-3.65 (m, 6H), 4.65-4.90 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 3H), 7.64 (brs, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.92 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.07 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 404 ($M+H$) $^+$.

[実施例 296]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- (3-フルオロフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 296)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 291 の工程 1 で得られた 1, 5-

ービス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - ブロモ - 4 エチルベンゼン (600 mg, 0.831 mmol) から、3 - フルオロフェニルボロン酸 (244 mg, 1.74 mmol)、炭酸セシウム (1.16 g, 3.56 mmol) およびビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (33.0 mg, 0.0420 mmol) を用いて、1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - (3 - フルオロフェニル) ベンゼン (623 mg, 100%) を得た。

APCI-MS (m/z): 739 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - (3 - フルオロフェニル) ベンゼン (600 mg, 0.813 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で 21 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水 = 90/10/1) にて精製し、化合物 296 (242 mg, 79%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.25-3.75 (m, 6H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.85 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.70-7.10 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 379 (M+H)⁺.

[実施例 297]

5 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - エチルベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 297)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 286 の工程 2 で得られる 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 4 - エチル - 2 - ヨードベンゼン (400 mg, 0.520 mmol) から、3, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (153 mg, 1.09 mmol)、炭酸セシウム (730 mg, 2.24 mmol) およびビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20.0 mg, 0.0254 mmol) を用いて、1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - エチルベンゼン (260 mg, 66%) を得た。

APCI-MS (m/z): 757 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 3 - { [(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] メチル } - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - エチルベンゼン (260 mg, 0.344 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50.0 mg) を加えて、水

素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 297 (76.1 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 3.25-3.75 (m, 6H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.85-7.40 (m, 3H), 8.81 (s, 1H), 9.13 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 298]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 298)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 286 の工程 2 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-ヨードベンゼン (400 mg, 0.520 mmol) から、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (240 mg, 1.09 mmol)、炭酸セシウム (730 mg, 2.24 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20.0 mg, 0.0254 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (116 mg, 30%) を得た。

APCI-MS (m/z): 737 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (116 mg, 0.157 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60.0 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 298 (46.4 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.20-3.70 (m, 6H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.45-6.70 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 375 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例 299]

5- { [(4S, 5S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 297)

(工程 1) 実施例 291 の工程 1 と同様にして、実施例 233 の工程 3 で得られる 3,

5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-エチルベンゼン (1.48 g, 2.28 mmol) から、N-ブロモスクシンイミド (450 mg, 2.51 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-ブロモ-4-エチルベンゼン (1.32 g, 80%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.84 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 4H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.16-7.46 (m, 20H).

(工程2) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-ブロモ-4-エチルベンゼン (300 mg, 0.416 mmol) から、3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸 (122 mg, 0.872 mmol)、炭酸セシウム (583 mg, 1.79 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II)ジクロリド (16.0 mg, 0.0204 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4-エチルベンゼン (240 mg, 76%) を得た。

APCI-MS (m/z): 757 (M+H)⁺.

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4-エチルベンゼン (240 mg, 0.317 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物299 (110 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.50-2.72 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.85-7.45 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 395 (M-H)⁻.

[実施例300]

5- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物300)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例299の工程1で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-ブロモ-4-エチルベンゼン

ン (300 mg, 0.416 mmol) から、4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸 (135 mg, 0.872 mmol)、炭酸セシウム (583 mg, 1.79 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (16.0 mg, 0.0204 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ベンゼン (310 mg, 99%) を得た。

APCI-MS (m/z): 753 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ベンゼン (310 mg, 0.412 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物300 (101 mg, 62%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.25-3.70 (m, 6H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.85-7.10 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 391 (M-H)⁻.

[実施例301]

5- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物301)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例299の工程1で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-ブromo-4-エチルベンゼン (300 mg, 0.416 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (5 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸 (152 mg, 0.872 mmol)、炭酸セシウム (583 mg, 1.79 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (16.0 mg, 0.0204 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-エチルベンゼン (320 mg, 99%) を得た。

APCI-MS (m/z): 773 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 S, 5 S) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-エチルベンゼン (320 mg, 0.414 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/

水=100/10/1) にて精製し、化合物 301 (121 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 3.25-3.75 (m, 6H), 4.70-4.94 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 3H), 8.82 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 302]

5- { [meso-4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 302)

(工程 1) cis-1, 4-ジベンジルオキシ-2-ブテン (2.00 mL, 7.80 mmol) をアセトニトリル (20 mL) および水 (5 mL) に溶解した。得られた溶液にN-メチルモルホリン-N-オキシド (2.74 g, 23.4 mmol) および2.5 wt% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、meso-1, 4-ジベンジルオキシブタン-2, 3-ジオール (2.11 g, 89%) を得た。

APCI-MS (m/z): 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 実施例 218 の工程 2 と同様にして、実施例 218 の工程 1 で得られる 2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタナール (428 mg, 0.979 mmol) から、上記で得られたmeso-1, 4-ジベンジルオキシブタン-2, 3-ジオール (620 mg, 2.05 mmol) およびDL-10-カンファースルホン酸 (71.6 mg, 0.308 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3-{ [meso-4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (693 mg, 96%) を得た。

APCI-MS (m/z): 721 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3-{ [meso-4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (683 mg, 0.947 mmol) をテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (280 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1~9/1) にて精製し、化合物 302 (208 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.98-1.08 (m, 3H), 2.50-2.80 (m, 4H), 3.25-3.50 (m, 4H), 3.76-3.90 (m, 4H), 4.58-4.67 (m, 2H), 4.68-5.02 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 5H), 8.59-8.63 (m, 1H), 9.02 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 303]

5- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- [3- (2-メトキシエチル) カルバモイルフェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 303)

(工程1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 292 の工程 2 で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- (3-カルボキシフェニル) ベンゼン (306 mg, 0.400 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (270 mg, 2.00 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (154 mg, 0.800 mmol) および 2-メトキシエチルアミン (0.105 mL, 1.20 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (2-メトキシエチル) カルバモイルフェニル] ベンゼン (170 mg, 52%) を得た。

APCI-MS (m/z): 822 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (2-メトキシエチル) カルバモイルフェニル] ベンゼン (171 mg, 0.208 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (62.4 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 303 (45.0 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.75 (m, 10H), 4.50-5.02 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.64-7.78 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 462 (M+H)⁺.

[実施例 304]

5- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- [3- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルフェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 304)

(工程1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 292 の工程 2 で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2- (3-カルボキシフェニル) -4-エチルベンゼン (306 mg, 0.400 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (270 mg, 2.00 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (154 mg, 0.800 mmol) およびエタノールアミン (0.073 mL, 1.20 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルフェニル] ベンゼン (170 mg, 53%) を得た。

APCI-MS (m/z): 808 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルフェニル]ベンゼン(160 mg, 0.198 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(26.4 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=100/10/1)にて精製し、化合物304(80.2 mg, 91%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 3.20-3.70 (m, 10H), 4.65-4.85 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 7.22-7.45 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 2H), 8.36 (brq, J = 4.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 448 (M+H)⁺.

[実施例305]

5-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物305)

(工程1) 実施例288の工程3と同様にして、実施例292の工程2で得られる1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-4-エチル-2-(3-カルボキシフェニル)ベンゼン(306 mg, 0.400 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(270 mg, 2.00 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(154 mg, 0.800 mmol)およびシクロプロピルアミン(0.083 mL, 1.20 mmol)を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-4-エチルベンゼン(90.0 mg, 28%)を得た。

APCI-MS (m/z): 804 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られる1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3-{[(4R, 5R)-4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-2-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-4-エチルベンゼン(99.4 mg, 0.124 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(28.6 mg)を加えて、水素加圧下(0.35MPa)、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、化合物305(35.1 mg, 64%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.52-0.74 (m, 4H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 1H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.80 (m, 4H), 8.37 (brd, J = 3.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 444

(M+H)⁺.

[実施例 306]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- [3- (プロピルカルバモイル) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 306)

(工程 1) 実施例 288 の工程 3 と同様にして、実施例 292 の工程 2 で得られる 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (プロピルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (306 mg, 0.400 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (270 mg, 2.00 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (154 mg, 0.800 mmol) およびプロピルアミン (0.099 mL, 1.20 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (プロピルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (140 mg, 43%) を得た。

APCI-MS (m/z): 806 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2- [3- (プロピルカルバモイル) フェニル] ベンゼン (133 mg, 0.165 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (28.6 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 306 (23.4 mg, 32%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63 (tq, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.60-2.90 (m, 4H), 3.25-3.75 (m, 8H), 4.94-5.03 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.41 (brt, J = 5.1 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 446 (M+H)⁺.

[実施例 307]

5- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (メトキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -6-エチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 307)

(工程 1) 実施例 218 の工程 2 と同様にして、実施例 233 の工程 2 で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタナール (1.56 g, 4.33 mmol) から、(R, R) - (+) -1, 4-ジメチルブタン-2, 3-ジオール (466 mg, 3.10 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (148 mg, 0.642 mmol) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -1- { [(4R, 5R) -4, 5-ビス (メトキシメチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -2-エチルベンゼン (674 mg, 32%) を得た。

APCI-MS (m/z): 493 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例291の工程1と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-2-エチルベンゼン (650 mg, 1.32 mmol) から、N-ブロモスクシンイミド (259 mg, 1.45 mmol) を用いて、3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-2-ブromo-4-エチルベンゼン (580 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 571 (M+H)⁺.

(工程3) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-2-ブromo-4-エチルベンゼン (280 mg, 0.490 mmol) から、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (220 mg, 1.03 mmol)、炭酸セシウム (680 mg, 2.09 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (19 mg, 0.0242 mmol) を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (215 mg, 75%) を得た。

APCI-MS (m/z): 585 (M+H)⁺.

(工程4) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-3- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (195 mg, 0.334 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (55.4 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物307 (115 mg, 85%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.45-2.75 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.45-6.70 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 403 (M-H)⁺.

[実施例308]

5- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物308)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例307の工程2で得られた3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-1- {[(4R, 5R)-4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル}-2-ブromo-4-エチルベンゼン (280 mg, 0.490 mmol) から、フェニルボロン酸 (122 mg, 0.996 mmol)、炭酸セシ

ウム (748 mg, 2.30 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (20.0 mg, 0.0249 mmol) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (メトキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (252 mg, 91%) を得た。

APCI-MS (*m/z*): 569 (M+H)⁺.

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -3- { [(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (メトキシ) -1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル} -4-エチル-2-フェニルベンゼン (237 mg, 0.416 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (46.7 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物308 (118 mg, 73%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.57 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 2H), 4.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H), 8.64 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*): 387 (M-H)⁻.

[実施例309]

6-エチル-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物309)

(工程1) 実施例2.19の工程1で得られる2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (4.7 g, 13 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷冷下で攪拌しながら60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.5 g, 38 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、2- (2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (3.9 mL, 26 mmol) を滴下し、室温でさらに12時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、飽和塩化アンモニウムを滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4) にて精製し3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-1- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (4.3 g, 68%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.48-1.83 (m, 6H), 2.70 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.48-3.71 (m, 6H), 3.83-3.89 (m, 2H), 4.63 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 10H).

(工程2) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-1- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (2.1 g, 4.5 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (0.89 g, 5.0 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を用いて、1, 5-ビス (ベン

ジルオキシ) - 2-ブロモ-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エチル]ベンゼン (1.6 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.48-1.83 (m, 6H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.48-3.71 (m, 6H), 3.84-3.91 (m, 2H), 4.64 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 10 H).

(工程3) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エチル]ベンゼン (510 mg, 0.89 mmol) から、3, 4-ジメトキシフェニルボロン酸 (200 mg, 1.1 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (70 mg, 0.089 mmol)、炭酸セシウム (880 mg, 2.7 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エチル]ベンゼンを得た。さらに、実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール (6.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-エチル-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンゼン (320 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.74-2.87 (m, 4H), 3.34 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.46 (m, 10 H); APCI-MS (m/z): 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程4) 上記で得られた1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-エチル-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンゼン (320 mg, 0.59 mmol) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) を加えた。水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1~9/1) にて精製し、化合物309 (140 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56-2.74 (m, 4H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例310]

1-{2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-5-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル}エタノン (化合物310)

(工程1) 実施例179の工程1と同様にして、3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (25 g, 0.15 mol) から、炭酸カリウム (75 g, 0.54 mol)、臭化ベンジル (35 mL,

0.29 mol) およびアセトン (200 mL) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) フェニル酢酸メチルを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.55 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.01 (s, 4H), 6.53 (s, 3H), 7.35-7.42 (s, 10H).

(工程 2) 実施例 6 2 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) フェニル酢酸メチル (10 g, 29 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (1.5 g, 40 mmol) およびテトラヒドロフラン (100 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] エタノールを得た。さらに、実施例 3 0 9 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 2- [3, 5-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール (9.4 g, 28 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (3.3 g, 83 mmol)、2- (2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (8.3 mL, 55 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) を用いて、1, 3-ビス (ベンジルオキシ) -5- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (7.6 g, 59 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46-1.83 (m, 6H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40-3.72 (m, 6H), 3.82-3.86 (m, 2H), 4.61 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.01 (s, 4H), 6.48 (s, 3H), 7.31-7.43 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 1 3 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 1, 3-ビス (ベンジルオキシ) -5- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (5.9 g, 13 mmol) から、よう素 (1.7 g, 13 mmol)、[ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (5.5 g, 13 mmol) およびクロロホルム (50 mL) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-ヨード-1- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (7.1 g, 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46-1.83 (m, 6H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.40-3.72 (m, 6H), 3.82-3.86 (m, 2H), 4.62 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 4) 実施例 6 9 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-ヨード-1- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (7.1 g, 13 mmol) を、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (5.2 mL, 15 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (0.9 g, 1.3 mmol) およびトルエン (100 mL) を用いて処理した後、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) および 1 mol/L 塩酸 (30 mL) を用いて処理し、1- {2, 4-ビス (ベンジルオキシ) -6- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (4.0 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.48 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.49-3.69 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.31-7.43 (m, 10H).

(工程 5) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1- {2, 4-ビス (ベ

ンジルオキシ) - 6 - [2 - (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (4.0 g, 9.5 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (1.7 g, 9.5 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、1 - {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 3-ブromo-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (1.0 g, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.66-3.71 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 499, 501 ($M+H$) $^+$.

(工程 6) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1 - {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 3-ブromo-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (500 mg, 1.0 mmol) から、2 - (3-ヒドロキシフェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (270 mg, 1.2 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (50 mg, 0.07 mmol)、炭酸セシウム (1.0g, 3.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1 - {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] - 3-(3-ヒドロキシフェニル) フェニル} エタノン (540 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.53 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J = 1.5, 4.9$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.61 (br s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.74-6.83 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 11H)

(工程 7) 実施例 309 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1 - {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] - 3-(3-ヒドロキシフェニル) フェニル} エタノン (540 mg, 1.0 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (5.0 mL) を用いて、化合物 310 (160 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.43-6.77 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 333 ($M+H$) $^+$.

[実施例 311]

1 - {2, 4-ジヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル) - 6-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (化合物 311)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 310 の工程 5 で得られた 1 - {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 3-ブromo-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (500 mg, 1.00 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (200 mg, 1.3 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (50 mg, 0.07 mmol)、炭酸セシウム (1.0g, 3.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタ

ン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1- {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) -2- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -3- (3-メトキシフェニル) フェニル} エタノン (480 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.72-7.38 (m, 11H).

(工程2) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた1- {4, 6-ビス (ベンジルオキシ) -2- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -3- (3-メトキシフェニル) フェニル} エタノン (480 mg, 9.4 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (5.0 mL) を用いて、化合物311 (200 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 345 (M^+H).

[実施例312]

4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6-エチル-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物312)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、実施例309の工程2で得られる1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-ブromo-4-エチル-3- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼン (510 mg, 0.89 mmol) から、3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸 (230 mg, 1.3 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (50 mg, 0.069 mmol)、炭酸セシウム (900 mg, 2.8 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-エチル-3- [2- (2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ) エチル] ベンゼンを得た。さらに、実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール (8.0 mL) および4 mol/L 塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-エチル-3- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼン (460 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 13H); APCI-MS (m/z): 535, 537 (M^+H) $^+$.

(工程2) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-エチル-3- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼン (460 mg, 0.86 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、化合物31

2 (200 mg, 66%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.59-2.71 (m, 4H), 3.27-3.36 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 355, 357 (M+H)⁺.

[実施例 3 1 3]

2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) メチル] -4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸メチル (化合物 3 1 3)

(工程 1) 実施例 9 の工程 2 と同様にして、実施例 1 7 9 の工程 3 で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (1.0g, 2.2 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) およびアセトニトリル (20 mL) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸を定量的に得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 453 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸 (0.99 g, 2.2 mmol) から、2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル (350 mg, 2.3 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (620 mg, 3.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (500 mg, 3.3 mmol) およびクロロホルム (20 mL) を用いて、2- [2- (3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル) アセチルアミノ] -3-ヒドロキシプロピオン酸メチル (530 mg, 97 %) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.53 (br s, 1H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.23 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 554 (M+H)⁺.

(工程 3) 上記で得られた 2- [2- (3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル) アセチルアミノ] -3-ヒドロキシプロピオン酸メチル (500 mg, 0.90 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、塩化チオニル (0.5 mL, 6.9 mmol) を滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、2- [2- (3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル) アセチルアミノ] -3-クロロプロピオン酸メチルを得た。上記で得られた 2- [2- (3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル) アセチルアミノ] -3-クロロプロピオン酸メチルをトルエン (5.0 mL) に溶解し、室温下で攪拌しながら、炭酸カルシウム (120 mg, 1.2 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸銀 (300 mg, 1.2 mmol) を順次加えて、加熱還流下で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1.0 mol/L 塩

酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1）にて精製し、2-[2-(3,5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル）メチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル（180 mg, 36%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10-1.15 (m, 3H), 2.66-2.76 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.27-4.43 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 535 (M+H)⁺.

（工程4）実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた2-[2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル）メチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル（150 mg, 0.28 mmol）から、10%パラジウム炭素（50% wet., 50 mg）および酢酸エチル（5 mL）を用いて、化合物313（70 mg, 70%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.46-2.70 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.34 (dd, J = 11, 8.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.72 (brs, 1H); APCI-MS (m/z): 356 (M+H)⁺.

[実施例314]

6-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンゼン-1,3-ジオール（化合物314）

（工程1）実施例1の工程3と同様にして、実施例309の工程2で得られる1,5-ビス（ベンジルオキシ）-2-ブromo-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エチル]ベンゼン（420 mg, 0.74 mmol）から、4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸（140 mg, 0.92 mmol）、ビス（トリートリルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド（50 mg, 0.069 mmol）、炭酸セシウム（750 mg, 2.3 mmol）、1,2-ジメトキシエタン（10 mL）および水（2.0 mL）を用いて、1,5-ビス（ベンジルオキシ）-4-エチル-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エチル]ベンゼンを得た。さらに、実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール（10.0 mL）および4 mol/L 塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（2.0 mL）を用いて、1,5-ビス（ベンジルオキシ）-4-エチル-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンゼン（260 mg, 53%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.96-7.40 (m, 13H).

（工程2）実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた1,5-ビス（ベン

ジルオキシ) - 4 - エチル - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼン (260 mg, 0.51 mmol) から、10% パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、化合物 3 1 4 (120 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.59-2.70 (m, 4H), 3.27-3.36 (m, 4H), 3.25 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 333 (M-H).

[実施例 3 1 5]

5 - [(2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) メチル] - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (化合物 3 1 5)

(工程 1) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、実施例 3 1 3 の工程 1 で得られる 3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - フェニルフェニル酢酸 (200 mg, 0.44 mmol) から、ヒドラジン・水和物 (0.06 mL, 0.90 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.68 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (110 mg, 0.68 mmol) およびクロロホルム (5 mL) を用いて、2 - [3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - フェニルフェニル] アセトヒドラジドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 467 (M+H)⁺.

(工程 2) 上記で得られた 2 - [3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - フェニルフェニル] アセトヒドラジド (210 mg, 0.44 mmol) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解し、N, N' - カルボニルジイミダゾール (90 mg, 0.56 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、5 - {[3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - フェニルフェニル] メチル} - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (140 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 15H), 8.71 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 491 (M-H).

(工程 3) 実施例 3 0 9 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 5 - {[3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - フェニルフェニル] メチル} - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (120 mg, 0.24 mmol) から、10% パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) および酢酸エチル (2 mL) を用いて、化合物 3 1 5 (62 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.12-7.28 (m, 5H), 8.71 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 311 (M-H).

[実施例 3 1 6]

6-エチル-5-{2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]エチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 3 1 6)

(工程 1) 実施例 2 1 8 の工程 1 で得られる 2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタナール (150 mg, 0.34 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (3.0 mL) に溶解し、室温下で攪拌しながら、酢酸 (0.3 mL)、ピロリジン-2-イルメタノール (0.05 mL, 0.73 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 0.71 mol) を順次加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-{2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]エチル}-2-フェニルベンゼンを定量的に得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.57-1.84 (m, 4H), 2.13-2.31 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.46-3.66 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.12-7.44 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 522 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 3 0 9 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-{2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]エチル}-2-フェニルベンゼン (180 mg, 0.34 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) および酢酸エチル (3 mL) を用いて、化合物 3 1 6 (67 mg, 57%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.12-7.28 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 342 (M+H)⁺.

[実施例 3 1 7]

5-[(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (化合物 3 1 7)

(工程 1) 実施例 3 1 5 の工程 2 で得られる 5-{[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]メチル}-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (200 mg, 0.41 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解し、室温下で攪拌しながら、炭酸カリウム (150 mg, 1.1 mmol) および 2-ブromoエチルメチルエーテル (0.06 mL, 0.64 mmol) を順次加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/1）にて精製し 5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3-（2-メトキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン（210 mg, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.05-7.42 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 551 ($M+H$) $^+$.

（工程2）実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3-（2-メトキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン（210 mg, 0.38 mmol）から、10%パラジウム炭素（50% wet., 20 mg）および酢酸エチル（3 mL）を用いて、化合物317（120 mg, 84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.12-7.34 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 371 ($M+H$) $^+$.

[実施例318]

5- [(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) メチル] -3-（2-ヒドロキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン（化合物318）

（工程1）実施例317の工程1と同様にして、実施例315の工程2で得られる5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン（280 mg, 0.57 mmol）から、炭酸カリウム（200 mg, 1.4 mmol）、2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（0.13 mL, 0.86 mmol）およびN, N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）を用いて、5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オンを得た。上記で得られた5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オンをメタノール（3.0 mL）に溶解し、10%塩化水素のメタノール溶液（2.0 mL）を加えて、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去下。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/1~1/0）にて精製し5- {[3, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -3-（2-ヒドロキシエチル）-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン（260 mg, 85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73-3.76 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.01 (s,

2H), 6.61 (s, 1H), 7.05-7.42 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 537 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた5-[{3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル}メチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (260 mg, 0.49 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) および酢酸エチル (3 mL) を用いて、化合物318 (110 mg, 63%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66-3.73 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 357 (M+H)⁺.

[実施例319]

3-[2-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸メチル (化合物319)

(工程1) 実施例316の工程1と同様にして、実施例218工程1で得られる2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタナール (280 mg, 0.64 mmol) から、酢酸 (0.6 mL)、3-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル (150 mg, 0.97 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (270 mg, 1.3 mmol) および1, 2-ジクロロエタン (6.0 mL) を用いて、3-{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチルアミノ}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを得た。実施例315の工程2と同様にして、上記で得られた3-{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチルアミノ}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルから、N, N'-カルボニルジイミダゾール (160 mg, 0.99 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、3-{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸メチル (230 mg, 63%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.92-3.03 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 4.25 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.04-7.44 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 566 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた3-{2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸メチル (120 mg, 0.21 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) および酢酸エチル (2 mL) を用いて、化合物319 (62 mg, 80%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.57-2.74 (m, 4H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.14-7.41 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 386 (M+H)⁺.

[実施例 3 2 0]

6-エチル-1, 3-ジヒドロキシ-5-[4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾール-2-イルメチル] ビフェニル (化合物 3 2 0)

(工程 1) 実施例 3 1 3 の工程 3 で得られる 2-[2-(3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (370 mg, 0.72 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、室温下で攪拌しながら、ブromotriクロロメタン (0.2 mL, 2.0 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ-[5, 4, 0]-ウンデカ-7-エン (0.3 mL, 2.3 mmol) を順次加えた。混合物を室温で 8 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて精製し、2-[2-(3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル)メチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (350 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.01-7.44 (m, 15H), 8.01 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 上記で得られた 2-[2-(3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル)メチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (350 mg, 0.65 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、水素化アルミニウムリチウム (50 mg, 2.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム・10水和物を加えた。反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-[4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾール-2-イルメチル]-2-フェニルベンゼン (290 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.01-7.44 (m, 16H), 8.01 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 3 0 9 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-[4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾール-2-イルメチル]-2-フェニルベンゼン (290 mg, 0.58 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、化合物 3 2 0 (120 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.06 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.14-7.41 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 2 1]

6-エチル-5-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-4-フ

フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 3 2 1)

(工程 1) 実施例 3 1 6 の工程 1 と同様にして、実施例 2 1 8 工程 1 で得られる 2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (310 mg, 0.70 mmol) から、3-ピロリジノール (92 mg, 1.1 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (300 mg, 1.4 mmol)、酢酸 (0.7 mL) および 1, 2-ジクロロエタン (7.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-1-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エチル]-6-フェニルベンゼン (260 mg, 73%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 10, 3.5 Hz, 1H), 2.24-2.45 (m, 4H), 2.45-2.66 (m, 5H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.03-7.45 (m, 15H); ESI-MS (m/z): 508 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 3 0 9 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-1-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エチル]-6-フェニルベンゼン (260 mg, 0.51 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、化合物 3 2 1 (110 mg, 66%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 11, 3.9 Hz, 1H), 2.24-2.45 (m, 4H), 2.45-2.66 (m, 5H), 4.16-4.23 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 328 (M+H)⁺.

[実施例 3 2 2]

2-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メトキシプロピル) アセトアミド (化合物 3 2 2)

(工程 1) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、実施例 3 1 3 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸 (400 mg, 0.88 mmol) から、2-(3-メトキシプロピルアミノ) エタノール (230 mg, 1.7 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (250 mg, 1.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (210 mg, 1.3 mmol) およびクロロホルム (10 mL) を用いて、2-(3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メトキシプロピル) アセトアミド (230 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 1.5H), 1.78-1.81 (m, 0.5H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.07-3.25 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 6H), 3.67-3.81 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.01-7.44 (m, 15H); APCI-MS (m/z): 568 (M+H)⁺.

(工程 2) 実施例 3 0 9 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-(3, 5-ビス (ベンジルオキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル)-N-(2-ヒドロキシ

エチル)-N-(3-メトキシプロピル)アセトアミド (230 mg, 0.40 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 20 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、化合物 3 2 2 (120 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.04-1.11 (m, 3H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H), 3.25-3.61 (m, 10H), 6.34 (s, 1H), 7.13-7.37 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 2 3]

5- {[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]メチル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (化合物 3 2 3)

(工程 1) 実施例 1 4 1 の工程 4 と同様にして、実施例 1 7 9 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル酢酸メチル (6.2 g, 13 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) およびテトラヒドロフラン (60 mL) を用いて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル酢酸を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 455, 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 2) 実施例 4 8 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル酢酸 (6.5 g, 14 mmol) から、ヒドラジン・水和物 (1.4 mL, 28 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (4.1 g, 21 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (3.3 g, 21 mmol) およびクロロホルム (50 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]アセトヒドラジドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 469, 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 3) 実施例 3 1 5 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]アセトヒドラジド (6.2 g, 13 mmol) から、N, N'-カルボニルジイミダゾール (2.6 g, 16 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を用いて、5-[3, 5-ビス (ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (3.9 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 493, 495 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

(工程4) 実施例317の工程1と同様にして、上記で得られた5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (1.1 g, 2.1 mmol) から、炭酸カリウム (740 mg, 5.4 mmol)、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.49 mL, 3.2 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) を用いて、5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オンを粗精製物として得た。上記で得られた5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オンをメタノール (30 mL) に溶解し、10% 塩化水素のメタノール溶液 (10 mL) で処理し、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて精製し、5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (0.85 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程5) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (850 mg, 1.6 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (290 mg, 1.9 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (120 mg, 0.16 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g, 4.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) および水 (4.0 mL) を用いて、5-[[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]メチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (520 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08-1.17 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.66-3.80 (m, 5H), 3.96 (s, 1H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.56 (s, 0.5H), 6.60 (s, 0.5H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.26-7.46 (m, 12H); APCI-MS (m/z): 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程6) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた5-[[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]メチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (520 mg, 0.92 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、化合物323 (320 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.35 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例324]

5- {[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル]メチル}-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (化合物324)

(工程1) 実施例317の工程1と同様にして、実施例323の工程3で得られた5-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニルメチル]-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (1.0 g, 2.1 mmol) から、炭酸カリウム (740 mg, 5.4 mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル (0.30 mL, 3.2 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) を用いて、5- {[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]メチル}-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (0.82 g, 71%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 10H); APCI-MS (m/z): 553, 555 (M+H)⁺.

(工程2) 実施例1の工程3と同様にして、上記で得られた5- {[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]メチル}-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (780 mg, 1.4 mmol) から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (380 mg, 1.7 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (100 mg, 0.13 mmol)、炭酸セシウム (1.4 g, 4.3 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) および水 (4.0 mL) を用いて、5- {[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル]メチル}-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (730 mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.56-2.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.53-4.00 (m, 6H), 4.92 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.55-6.56 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.31-7.46 (m, 11H); APCI-MS (m/z): 567 (M+H)⁺.

(工程3) 実施例309の工程4と同様にして、上記で得られた5- {[3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル]メチル}-3-(2-メトキシエチル)-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン (730 mg, 1.3 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、化合物324 (360 mg, 71%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.58-6.61 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 387 (M+H)⁺.

[実施例325]

1, 5-ビス (エトキシカルボニルオキシ) - 4-エチル- 3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] - 2-フェニルベンゼン (化合物 3 2 5)

実施例 1 1 3 で得られた化合物 1 1 3 (33.2 mg, 0.105 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、エチルクロロホルメート (0.100 mL, 1.05 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (18.3 mg, 0.150 mmol) およびトリエチルアミン (0.100 mL, 0.720 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、化合物 3 2 5 (31.6 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.45 (m, 6H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 461 (M+H)⁺.

[実施例 3 2 6]

1, 5-ビス (ジメチルカルバモイルオキシ) - 4-エチル- 3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] - 2-フェニルベンゼン (化合物 3 2 6)

(工程 1) 実施例 1 1 3 で得られた化合物 1 1 3 (35.0 mg, 0.111 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.100 mL, 0.369 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (54.0 mg, 0.442 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物 3 2 6 (44.0 mg, 86%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.46 (brs, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (brs, 3H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.03 (brs, 3H), 3.12 (brs, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.45 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 459 (M+H)⁺.

[実施例 3 2 7]

4-エチル- 3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] - 5- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) - 2-フェニルベンゼン-1-オール (化合物 3 2 7)

実施例 1 1 3 で得られた化合物 1 1 3 (33.1 mg, 0.105 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (139 mg, 0.858 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。ついで 4-メチルピペラジン (0.200 mL, 1.80 mmol) を加えて、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 3 2 7 (12.9 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 5H), 2.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.44 (m, 8H), 6.47 (s, 1H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 2 8]

1, 5-ビス (アセチルオキシ) - 4-エチル - 3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] - 2-フェニルベンゼン (化合物 3 2 8)

実施例 1 1 3 で得られた化合物 1 1 3 (32.1 mg, 0.101 mmol) をクロロホルム (1 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.020 mL, 0.21 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (32.1 mg, 0.260 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、化合物 3 2 8 (40.7 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.42 (m, 6H), 6.78 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 2 9]

2-エチル - 3, 5-ジヒドロキシー - 6- (5-フェニル - 1, 3-オキサゾール - 2-イル) フェニル酢酸メチル (化合物 3 3 0)

(工程 1) 3-オキソヘキサン酸エチル (20 mL, 0.13 mol) をトルエン (100 mL) に溶解し、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) およびクロロトリメチルシラン (24 mL, 0.19 mol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物にヘキサン (200 mL) および 0.5 mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ヘキサンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、溶液を -78°C まで冷却した。得られた溶液に 2.0 mol/L リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (78 mL, 0.16 mol) を加えて、 -78°C で 1 時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン (18 mL, 0.14 mol) を加えて、 -78°C でさらに 8 時間攪拌した。反応混合物にヘキサン (200 mL) および水を加えて、ヘキサンで 3 回抽出した。有機層を合わせて 0.5 mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、1-エトキシ - 1, 3-ビス (トリメチルシロキシ) ヘキサ - 1, 3-ジエン (41 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.17 (s, 9H), 0.24 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.07 (dq, $J = 6.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 4.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

(工程 2) 3-オキソペンタン二酸ジメチル (11 mL, 75 mmol) をジクロロメタン

(100 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した。得られた溶液に塩化 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウム (14 g, 83 mmol) およびトリエチルアミン (31 mL, 0.23 mol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物にヘキサン (200 mL) および水を加えて、ヘキサンで 3 回抽出した。有機層を合わせて水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、ペンター 2, 3-ジエン二酸ジメチル (4.7 g, 40%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.78 (s, 6H), 6.05 (s, 2H).

(工程 3) 上記で得られたペンター 2, 3-ジエン二酸ジメチル (4.6 g, 30 mmol) と 1-エトキシ-1, 3-ビス (トリメチルシロキシ) ヘキサ-1, 3-ジエン (13 g, 41 mmol) を混合し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (100 mL) およびフッ化アンモニウム (5.4 g) を加えて、室温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をヘキサン (50 mL) でトリチュレーションし、3-エチルー 4, 6-ジヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル) 安息香酸メチル (3.2 g, 40%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.35 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 269 (M+H)⁺.

(工程 4) 上記で得られた 3-エチルー 4, 6-ジヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル) 安息香酸メチル (2.0 g, 7.5 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (5.0 g, 36 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (2.5 mL, 33 mmol) を加えて、60℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し、3-エチルー 2-(メトキシカルボニルメチル)-4, 6-ビス (メトキシメトキシ) 安息香酸メチル (1.6 g, 61%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H).

(工程 5) 上記で得られた 3-エチルー 2-(メトキシカルボニルメチル)-4, 6-ビス (メトキシメトキシ) 安息香酸メチル (1.1 g, 3.0 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、4.0 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (15 mL, 60 mmol) を加えて、60℃ で 30 時間攪拌した。反応混合物に水および 6.0 mol/L 塩酸を加えて、pH 値を 3 に調整した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、2-(カルボキシメチル)-3-エチルー 4, 6-ビス (メトキシメトキシ) 安息香酸 (0.91 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.96 (s, 1H).

(工程 6) 上記で得られた 2-(カルボキシメチル)-3-エチル-4,6-ビス(メトキシメトキシ)安息香酸 (0.38 g, 1.2 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.20 mL, 2.1 mmol) を加えて、 100°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、得られた溶液にナトリウムメトキシド (0.22 g, 4.2 mmol) を加えて、室温で 7 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、3-エチル-2-(メトキシカルボニルメチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)安息香酸 (0.52 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.96 (s, 1H).

(工程 7) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3-エチル-2-(メトキシカルボニルメチル)-4,6-ビス(メトキシメトキシ)安息香酸 (150 mg, 0.42 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (90 mg, 0.67 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (120 mg, 0.63 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL, 0.72 mmol)、 α -アミノアセトフェノン・塩酸塩 (110 mg, 0.63 mmol) を用いて、2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル)フェニル酢酸メチル (120 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H).

(工程 8) 上記で得られた 2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-オキソ-2-フェニルエチルカルバモイル)フェニル酢酸メチル (90 mg, 0.25 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (140 mg, 0.53 mmol) およびよう素 (63 mg, 0.50 mmol) を順次加えて、加熱還流下で、30 分間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2-エチル-3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル酢酸メチル (4 mg, 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.68 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.25 (s, 2H),

6.97 (s, 1H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H).

(工程 9) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られる 2-エチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル酢酸メチル (7 mg, 0.016 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 330 (3 mg, 71%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.92 (s, 1H); APCI-MS m/z 352 (M-H).

[実施例 330]

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-(6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 329)

(工程 1) 実施例 173 の工程 3 で得られた 2-ブロモ-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)ベンゼン (390 mg, 0.84 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-78°C で攪拌しながら、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL, 1.5 mmol) を滴下した。得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌した後、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (130 mg, 0.8 mmol) を滴下し、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し 1-(6-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-5-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノールを得た。さらに 1-(6-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-5-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノールをジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (160 mg, 0.43 mmol) を加えて、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、セライトを通して濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、6-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-5-エチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)フェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン (210 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.47-3.51 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H).

(工程 2) 上記で得られた 6- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル} -5-エチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) フェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン (80 mg, 0.15 mmol) をエタノール (2.0 mL) に溶解し、ヒドラジン・水和物 (0.02 mL, 0.41 mmol) を加えて、加熱還流下で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/15~1/9) にて精製し、3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- (6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (60 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.00-4.00 (m, 8H), 4.04 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られる 3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- (6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) ベンゼン (60 mg, 0.11 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 329 (28 mg, 63%) を得た。

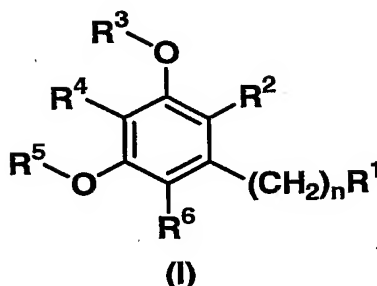
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.61-2.67 (m, 4H), 3.13 (dd, $J = 6.5, 4.9$ Hz, 2H), 3.29-3.39 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H): APCI-MS m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

産業上の利用可能性

本発明により、ベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤などが提供される。

請求の範囲

1. 一般式(I)



{式中、 n は0～10の整数を表し、

R^1 は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ [式中、 R^9 および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である)を表すか、または R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-\text{OR}^{13}$ (式中、 R^{13} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す) を表し、

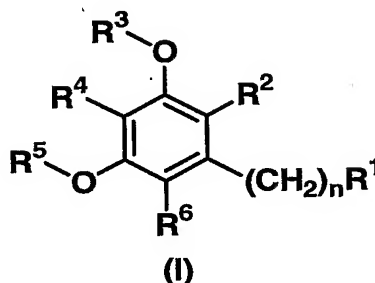
R^2 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基 (ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く) を表し、

R^3 および R^5 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、

置換もしくは非置換のアリールスルホニル、カルバモイル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R⁴およびR⁶は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す} で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

2. 一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

3. R¹が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、-CONR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ前記と同義である) または-NR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

4. R¹が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、-CONR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ前記と同義である) または-NR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義であ

る)である請求の範囲 1 または 2 記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

5. R²が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1 ~ 4 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

6. R²が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲 1 ~ 4 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

7. R²が置換もしくは非置換のフェニルである請求の範囲 1 ~ 4 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

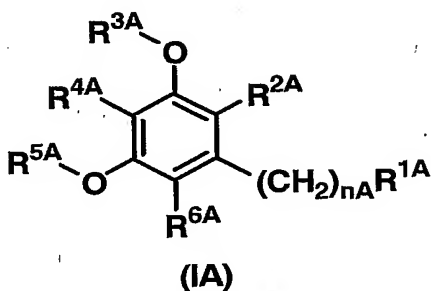
8. R²が置換もしくは非置換のフリルである請求の範囲 1 ~ 4 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

9. R⁴が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである請求の範囲 1 ~ 8 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

10. R³およびR⁵が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルである請求の範囲 1 ~ 9 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

11. R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求の範囲 1 ~ 8 のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

12. 一般式(IA)



[式中、R^{2A}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

R^{3A}およびR^{5A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、カルバモイル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルコシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{4A} は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

nA は0～5の整数を表し、

(1) nA が0であるとき、

R^{1A} は水素原子、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ (式中、Phはフェニルを表す)、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$ (式中、Phは前記と同義である)、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エン-1-イルを表し、

R^{1A} が水素原子であるとき、

R^{6A} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R^{1A} がメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ (式中、Phは前記と同義である)、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エン-1-イルであるとき、

R^{6A} はハロゲンを表し、

(2) nA が1～5の整数であるとき、

R^{1A} はヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) または $-\text{OR}^{13}$ (式中、 R^{13} は前記と同義である) を表し、 R^{6A} は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基 (ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く)、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i) R^{3A} および R^{5A} がイソプロピルであるとき、

R^{6A} は水素原子ではなく、

(ii) R^{3A} および R^{5A} がメチルであるとき、

R^{6A} は水素原子、ブロモ、エチル、1-ヒドロキシエチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、ビニルおよびカルボキシから選ばれる基ではなく、

(iii) R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{3A} および R^{5A} が同一でtert-ブチルまたはベンジルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はヒドロキシメチルおよび2-クロロアリルから選ばれる基ではなく、

(iv) R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、 R^{3A} がベンジルまたはアセチルであり、かつ R^{5A} がメチルであるとき、または

R^{3A} 、 R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{5A} がメチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ は2-(アセチルアミノ)プロピルおよび2-(置換低級アルカノイルアミノ)プロピルから選ばれる基ではなく、

(v) R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} が水素原子であり、かつ R^{6A} がカルボキシであるとき、または

R^{4A} 、 R^{5A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{3A} がメチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はn-ペンチルではなく、

(vi) R^{3A} および R^{4A} が水素原子であり、 R^{5A} がメチルであり、かつ R^{6A} がエチルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ はn-プロピルではなく、

(vii) R^{3A} がメチルであり、 R^{4A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ R^{5A} が4-メトキシベンジルであるとき、

$-(CH_2)_nR^{1A}$ は $-(CH_2)_3CH=CH_2$ および $-(CH_2)_5CH=CH_2$ から選ばれる基ではなく、

(viii) R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} および R^{6A} が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_nR^{1A}$ が

(a)n-ペンチルであるとき、

R^{2A} は、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルではなく、

(b)n-ヘキシルであるとき、

R^{2A} は、4, 6-ジ(置換フェニル)トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ(置換フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-5-イルから選ばれる基ではなく、

(c)n-ヘプチルであるとき、

R^{2A}は、置換トリアゾリルではなく、

(ix) R^{3A}が水素原子またはアセチルであり、R^{5A}がメチルであり、R^{4A}およびR^{6A}が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_{nA}R^{1A}$ がエチルまたはn-プロピルであるとき、

R^{2A}は、5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルではなく、

(x) R^{3A}、R^{4A}およびR^{5A}が水素原子であり、R^{6A}がメトキシであり、かつ $-(CH_2)_{nA}R^{1A}$ が3-メチルブター-2-エン-1-イルまたは3-ヒドロキシ-3-メチルブチルであるとき、

R^{2A}は、7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-イルおよび6-メトキシ-2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-8-イルから選ばれる基ではない]

で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

13. R^{2A}が置換もしくは非置換のフェニルである請求の範囲 12 記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

14. R^{2A}が置換もしくは非置換のフリルである請求の範囲 12 記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15. R^{3A}およびR^{5A}が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルである請求の範囲 12 ~ 14 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

16. R^{3A}、R^{4A}およびR^{5A}が水素原子である請求の範囲 12 ~ 14 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

17. n_Aが1~5の整数である請求の範囲 12 ~ 14 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

18. 請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

19. 請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

20. 請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

21. 請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

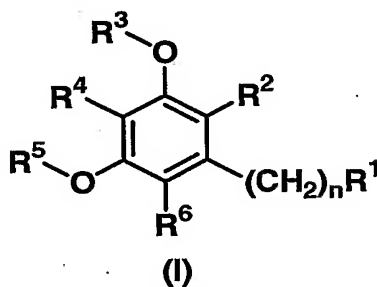
22. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

23. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

24. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

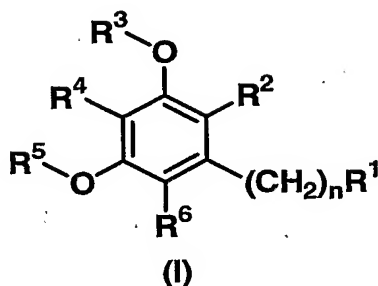
25. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

26. 一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質を阻害する方法。

27. 一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質を阻害する方法。

28. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロ

ドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白を阻害する方法。

29. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白を阻害する方法。

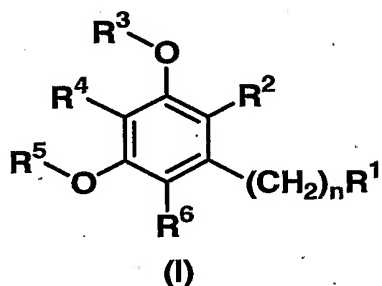
30. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

31. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

32. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

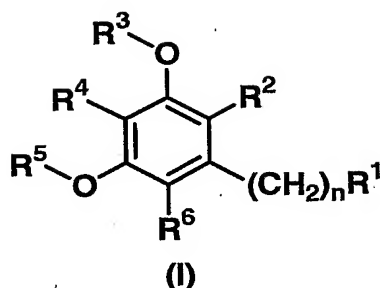
33. 請求の範囲 12 ～ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

34. ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

35. ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

36. Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

37. Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

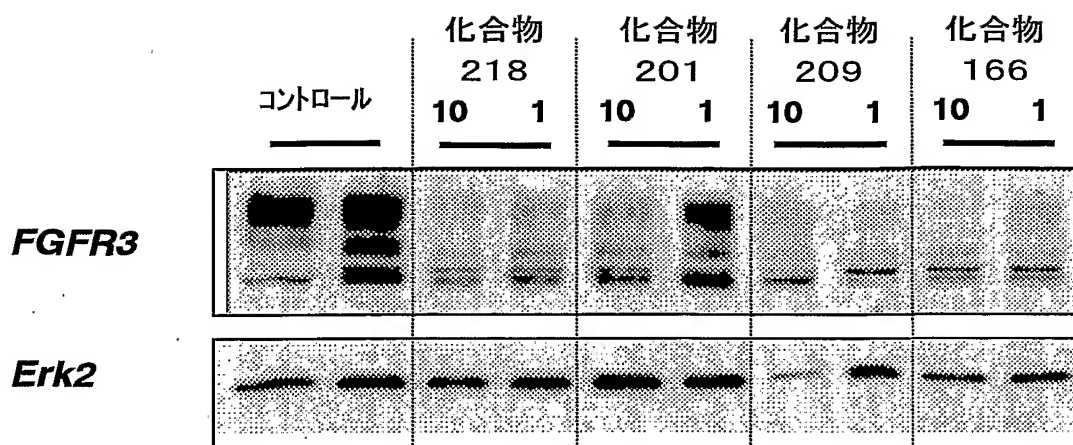
38. Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

39. Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

40. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩の使用。

41. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 12 ~ 17 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/047, 31/216, 31/165, 31/192, 31/055, 31/075, 31/085, 31/12, 31/275, 31/137, 31/15, 31/255, 31/18, 31/7032, 31/136, 31/167, 31/5375, 31/495, 31/421, 31/4245, 31/336, 31/381,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/047, 31/216, 31/165, 31/192, 31/055, 31/075, 31/085, 31/12, 31/275, 31/137, 31/15, 31/255, 31/18, 31/7032, 31/136, 31/167, 31/5375, 31/495, 31/421, 31/4245, 31/336, 31/381,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 2005/000778 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 January, 2005 (06.01.05), Full text (Family: none)	1-25, 34-41
P, X	WO 2004/072051 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 26 August, 2004 (26.08.04), Full text (Family: none)	1-5, 9-12, 15, 16, 18-25, 34-41
P, A		6-8, 13, 14, 17
P, X	WO 2004/081008 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 September, 2004 (23.09.04), Examples 24, 84, 123, 148, 165 (Family: none)	1-3, 5, 9-11, 34, 35
P, A		4, 6-8, 12-25, 36-41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 April, 2005 (05.04.05)

Date of mailing of the international search report
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/031159 A1 (WYETH), 15 April, 2004 (15.04.04), Claim 1 (Family: none)	12, 15, 16, 18, 22
X	WO 2003/051805 A2 (WYETH), 26 June, 2003 (26.06.03), Claims 1, 14, 17, 30 & US 2003/181519 A1	1-3, 5, 6, 9-11, 34, 35
X	WO 2002/096901 A2 (WELLA AG.), 05 December, 2002 (05.12.02), Claim 1 & JP 2004-519524 A & US 2004/16063 A1 & EP 1392673 A1	12, 14-17
X	JP 2000-287697 A (Shionogi & Co., Ltd.), 17 October, 2000 (17.10.00), Claims 1, 11 (Family: none)	12, 15-18, 22
A	WO 2003/055860 A1 (RIBOTARGETS LTD.), 10 July, 2003 (10.07.03), Full text (Family: none)	1-25, 34-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019742

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-33

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 26 to 33 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019742

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/4406, 31/496, 31/4402, 31/4409, 31/4184, 31/472,
31/341, 31/343, 31/4178, 31/4025, 31/4184, 31/426, 31/351,
31/36, 31/357, A61P43/00, 35/00, C07C215/46, 251/48,
235/34, 235/36, 309/65, 307/02, 311/08, 311/21, 69/732,
59/56, 39/367, 43/178, 43/23, 49/245, 69/734, 49/84,
C07D263/16, 271/113, 263/24, 303/26, 333/16, 405/12,
295/14, 295/18, 213/40, 213/36, 213/85, 213/30, 231/56,
211/02, 207/18, 217/06, 307/12, 307/68, 307/48, 307/52,
307/54, 307/91, 263/32, 263/34, 235/18, 277/24, 309/06,
317/18, 317/54, C07H15/18

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/4406, 31/496, 31/4402, 31/4409, 31/4184, 31/472,
31/341, 31/343, 31/4178, 31/4025, 31/4184, 31/426, 31/351,
31/36, 31/357, C07C215/46, 251/48, 235/34, 235/36, 309/65,
307/02, 311/08, 311/21, 69/732, 59/56, 39/367, 43/178,
43/23, 49/245, 69/734, 49/84, C07D263/16, 271/113, 263/24,
303/26, 333/16, 405/12, 295/14, 295/18, 213/40, 213/36,
213/85, 213/30, 231/56, 211/02, 207/18, 217/06, 307/12,
307/68, 307/48, 307/52, 307/54, 307/91, 263/32, 263/34,
235/18, 277/24, 309/06, 317/18, 317/54, C07H15/18

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

(Scope of international search)

Claims 1-25 and 34-41 relate to an Hsp family protein inhibitor represented by the formula (I), a compound represented by the formula (IA), or a medicine containing the compound as an active ingredient. However, those which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to ones relating to an extremely small part of the compounds claimed, e.g., those shown in the Examples.

Consequently, claims 1-25 and 34-41 are considered to lack a sufficient support by the description in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, an international search was made for the compounds specified as examples in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/047, 31/216, 31/165, 31/192, 31/055, 31/075, 31/085, 31/12, 31/275, 31/137, 31/15, 31/255, 31/18, 31/7032, 31/136, 31/167, 31/5375, 31/495, 31/421, 31/4245, 31/336, 31/381, 31/4406, 31/496, 31/4402, 31/4409, 31/4184, 31/472, 31/341, 31/343, 31/4178, 31/4025, 31/4184, 31/426, 31/351, 31/36, 31/357, (特別ページに続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/047, 31/216, 31/165, 31/192, 31/055, 31/075, 31/085, 31/12, 31/275, 31/137, 31/15, 31/255, 31/18, 31/7032, 31/136, 31/167, 31/5375, 31/495, 31/421, 31/4245, 31/336, 31/381, 31/4406, 31/496, 31/4402, 31/4409, 31/4184, 31/472, 31/341, 31/343, 31/4178, 31/4025, 31/4184, 31/426, 31/351, 31/36, 31/357, (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの。

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO 2005/000778 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2005. 01. 06, 全文 (ファミリーなし)	1-25、 34-41
PX	WO 2004/072051 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED) 2004. 08. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-5、9- 12、15、 16、18- 25、34- 41
PA		6-8、 13、14、

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 04. 2005

国際調査報告の発送日 19. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4C

3544

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
		17
PX	WO 2004/081008 A1 (ASTRAZENECA AB) 2004. 09. 23, EXAMPLE 24, 84, 12 3, 148, 165 (ファミリーなし)	1-3、5、 9-11、 34、35
PA		4、6-8、 12-25、 36-41
PX	WO 2004/031159 A1 (WYETH) 2004. 0 4. 15, 請求項1 (ファミリーなし)	12、15、 16、18、 22
X	WO 2003/051805 A2 (WYETH) 2003. 0 6. 26, 請求項1、請求項14、請求項17、請求項30 & US 2003/181519 A1	1-3、5、 6、9- 11、34、 35
X	WO 2002/096901 A2 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 2002. 12. 0 5, 請求項1 & JP 2004-519524 A & US 2004/16063 A1 & EP 1392673 A1	12、14- 17
X	JP 2000-287697 A (塩野義製薬株式会社) 200 0. 10. 17, 請求項1、請求項11 (ファミリーなし)	12、15- 18、22
A	WO 2003/055860 A1 (RIBOTARGETS L IMITED) 2003. 07. 10, 全文 (ファミリーなし)	1-25、3 4-41

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26-33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲26-33は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が国際調査を行なうことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(国際調査の範囲)

請求の範囲 1-25 及び 34-41 は、式 (I) で表される H s p ファミリー蛋白質阻害剤又は式 (I A) で表される化合物若しくは該化合物を有効成分として含有する医薬に関するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、実施例等ごく一部の化合物に係るもののみである。

したがって、請求の範囲 1-25 及び 34-41 は、PCT第6条の意味における明細書による十分な裏付けを欠くものと認められる。

よって、国際調査は、明細書に実施例として具体的に記載されている化合物に基づいて行なった。

(発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き)

Int. Cl.⁷ A61P43/00, 35/00, C07C215/46, 251/48, 235/34, 235/36, 309/65, 307/02, 311/08, 311/21, 69/732, 59/56, 39/367, 43/178, 43/23, 49/245, 69/734, 49/84, C07D263/16, 271/113, 263/24, 303/26, 333/16, 405/12, 295/14, 295/18, 213/40, 213/36, 213/85, 213/30, 231/56, 211/02, 207/18, 217/06, 307/12, 307/68, 307/48, 307/52, 307/54, 307/91, 263/32, 263/34, 235/18, 277/24, 309/06, 317/18, 317/54, C07H15/18

(調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) の続き)

Int. Cl.⁷ C07C215/46, 251/48, 235/34, 235/36, 309/65, 307/02, 311/08, 311/21, 69/732, 59/56, 39/367, 43/178, 43/23, 49/245, 69/734, 49/84, C07D263/16, 271/113, 263/24, 303/26, 333/16, 405/12, 295/14, 295/18, 213/40, 213/36, 213/85, 213/30, 231/56, 211/02, 207/18, 217/06, 307/12, 307/68, 307/48, 307/52, 307/54, 307/91, 263/32, 263/34, 235/18, 277/24, 309/06, 317/18, 317/54, C07H15/18